

Příloha III

Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

Poznámka:

Odpovídající části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku má být následně aktualizována kompetentními úřady členské země a ve spolupráci s referenčním členským státem pro léčivé přípravky schválené podle Kapitoly 4 nadpisu III směrnice 2001/83/EC.

Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

U příslušných přípravků v příloze I stanoviska CHMP se stávající informace o přípravku změní (vlození, nahrazení nebo vypuštění textu, podle potřeby), aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže:

▪ **Přípravky obsahující vysoké dávky chlormadinon-acetátu (5-10 mg) a nomegestrol-acetátu (3,75-5 mg)**

1. Léčivé přípravky s vysokou dávkou chlormadinon-acetátu (5-10 mg) a nomegestrol-acetátu (3,75-5 mg) - monoterapie:

Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

Tento bod má obsahovat:

Použití [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] ve výše uvedených indikacích je omezeno na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování má být revidováno následovně:

Léčba přípravkem s [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem] má být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění má být doplněno následovně:

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující [chlormadinon-acetát/nomegestrol-acetát] musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem].

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:

TOS Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené: meningeom frekvence „vzácné“.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Má být přidáno následující znění:

Meningeom

Na základě výsledků z francouzské epidemiologické kohortové studie byla pozorována kumulativní na dávce závislá souvislost mezi [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem] a meningeomem. Tato studie byla založena na údajích francouzské zdravotní pojišťovny (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahrnovala populaci [chlormadinon-acetát: 828 499 / nomegestrol-acetát: 1 060 779] žen užívajících [2-10 mg chlormadinon-acetátu/3,75-5 mg nomegestrol-acetátu] tablety. Incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií byla srovnávána mezi ženami vystavenými [chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka >0,36 g)/nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka >0,15 g)] a ženami, které byly velmi mírně vystaveny [chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka ≤0,36 g)/ nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka ≤0,15 g)]. Byl pozorován kumulativní vztah dávka-odpověď.

[pro chlormadinon-acetát]

Kumulativní dávka chlormadinon-acetátu	Incidence (pacientoroky)	HRadj. (95% CI)^a
Mírná expozice (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Expozice > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 až 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 až 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 až 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Více než 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

Kumulativní dávka například 1,44 g může odpovídat přibližně 5 měsícům léčby 10 mg/den.

[pro nomegestrol-aceát]

Kumulativní dávka nomegestrol-acetátu	Incidence (pacientoroky)	HRadj. (95% CI)^a
Mírná expozice (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Expozice > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 až 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 až 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Více než 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

[Vysoká dávka nomegestrol-acetátu 5 mg – monoterapie]:

Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 18 měsícům léčby s 5 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.

[Vysoká dávka nomegestrol-acetátu 3,75 mg – monoterapie]:

Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 23 měsícům léčby s 3,75 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:

Má být přidáno následující znění:

- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).

Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

Užívání [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:

Užívání [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu), zejména při vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let) s frekvencí vzácné (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

2. Vysoká dávka nomegestrol-acetátu (3,75 mg) – v kombinaci s estradiolem:

Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

Tento bod má být revidován následovně:

Použití nomegestrol-acetátu v kombinaci s estradiolem ve výše uvedených indikacích je omezeno na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování má být revidováno následovně:

Léčba má být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu.

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování má být revidováno takto:

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním nomegestrol-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, musí být jako preventivní opatření ukončena jakákoli léčba obsahující nomegestrol-acetát. Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby nomegestrol-acetátem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mají být revidovány následovně:

TOS Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené: meningeom, frekvence „vzácné“.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Má být přidáno následující znění:

Meningeom

Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortové studie byla pozorována kumulativní závislost mezi nomegestrol-acetátem a meningeomem v závislosti na dávce. Tato studie byla založena na údajích francouzské zdravotní pojišťovny (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahrnovala populaci 1 060 779 žen užívajících 3,75-5mg tablety nomegestrol-acetátu. Incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií byla srovnávána mezi ženami vystavenými nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka >0,15 g) a ženami, které byly nomegestrol-acetátu vystaveny velmi mírně (kumulativní dávka ≤0,15 g). Byl pozorován kumulativní vztah dávka-odpověď.

Kumulativní dávka nomegestrol-acetátu	Incidence (pacientoroky)	HRadj. (95% CI) ^a
Mírná expozice (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Expozice > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 až 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 až 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Více než 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^aUpravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 23 měsícům léčby s 3,75 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.

Příbalová informace

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>
<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

Má být přidáno následující znění:

- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).

Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:

Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu), zejména při vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let) s frekvencí vzácné (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

- Přípravky s nízkou dávkou chlormadinon-acetátu (1-2 mg) a nomegestrol-acetátu (2,5 mg)

1. Nízká dávka chlormadinon-acetátu (2 mg) – monoterapie:

Souhrn údajů o přípravku

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.

Příbalová informace

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>
<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

Má být přidáno následující znění:

- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).

Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

Užívání chlormadinon-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.

2. Nízká dávka chlormadinon-acetátu (1 a 2 mg) – v kombinaci s ethinylestradiolem:

Souhrn údajů o přípravku

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.

Příbalová informace

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>
<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

Má být přidáno následující znění:

- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).

Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

Užívání chlormadinon-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.

3. Nízká dávka nomegestrol-acetátu (2,5 mg) – v kombinaci s estradiolem:

Souhrn údajů o přípravku

4.3 Kontraindikace

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním nomegestrol-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující nomegestrol-acetát musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby nomegestrol-acetátem.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:

Má být přidáno následující znění:

- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).

Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.