

Liite III

Muutokset valmistetietojen asiaankuuluviin osiin

Huomautus:

Komission päätös liittyy referraalimenettelyyn, jonka tuloksena nämä valmistetiedot päivitetään.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat myöhemmin päivittää näitä valmistetietoja tarpeen mukaan yhdessä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa esitettyjen toimenpiteiden mukaisesti.

Muutokset valmistetietojen asiaankuuluviin osiin

Lääkevalmistekomitean lausunnon mukaan Liitteessä I olevien valmisteiden nykyisiä valmistetietoja on muutettava (tekstin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen soveltuvien osin) seuraavasti vastaamaan sovittua sanamuotoa:

- **Suuren annoksen kloorimadinoniasetaattia (CMA) (5-10 mg) ja nomegestroliasetaattia (NOMAC) (3,75-5 mg) sisältävät valmisteet**

1. Suuri annos CMA:ta (5–10 mg) ja NOMAC:tä (3,75–5 mg) ainoana lääkeaineena:

Valmisteyhteenveto

4.1 Käyttöaiheet

Tämän kohdan on sisällettävä:

[Lääkevalmisteen nimi]-valmisteen käyttö edellä mainituissa käyttöaiheissa on rajoitettu tilanteisiin, joissa muut hoitomuodot eivät ole sopivia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostusta on tarkistettava seuraavasti:

[Lääkevalmisteen nimi]-valmisteen käyttö tulee rajoittaa pienimpään tehokkaaseen annokseen ja lyhyimpään mahdolliseen keston.

4.3 Vasta-aiheet

Seuraava vasta-aihe on tarkistettava:

- **Meningeooma tai aiempi meningeooma.**

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraava varoitus on lisättävä:

Meningeooma:

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset ja useammat kasvaimet) on raportoitu, kun [kloorimadinoniasetaattia/nomegestroliasetaattia] on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita kuukausia tai vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla [kloorimadinoniasetaattia/nomegestroliasetaattia] sisältävillä valmisteilla lopetettava varotoimenpiteenä.

On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä [kloorimadinoniasetaatin/nomegestroliasetaatin] käytön lopettamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä tai muuttaa:

Elinjärjestelmä Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet: meningeooma, esiintyvyys "harvinainen".

5.1 Farmakodynamiikka

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

Meningeooma

Ranskassa tehdystä epidemiologisesta kohorttitutkimuksesta saatujen tulosten perusteella on osoitettu kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys

[kloorimadinoniasetaatin/nomegestroliasetaatin] ja meningeooman välillä. Tämä tutkimus perustui Ranskan terveydenhoitoviranomaisen tietoihin (SNDS – Système National des Données de Santé) ja siihen osallistui [kloorimadinoniasetaatti: 828 499 / nomegestroliasetaatti: 1 060 779] naista, jotka käyttivät [2–10 mg kloorimadinoniasetaatti/3,75–5 mg nomegestroliasetaatti] -tabletteja. Leikkauksella tai sädehoidolla hoidetun meningeooman esiintyvyyttä naisilla, jotka altistuivat [kloorimadinoniasetaatille (kumulatiivinen annos >0,36 g)/nomegestroliasetaatille (kumulatiivinen annos >0,15 g)] verrattiin esiintyvyyteen naisilla, joiden altistus oli lievä [kloorimadinoniasetaatille (kumulatiivinen annos ≤0,36 g)/nomegestroliasetaatille (kumulatiivinen annos ≤0,15 g)]. Kumulatiivinen annosvasteysteys havaittiin.

[Kloorimadinoniasetaatti]

Kloorimadinoniasetaatin kumulatiivinen annos	Ilmaantuvuus (potilasvuosina)	Mukautettu riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)^a
Lievä altistus (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Altistus >0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4–5,8]
1,44–2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4–4,7]
2,88–5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5–4,2]
5,76–8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3–6,2]
yli 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8–9,2]

^a Mukautettu riskitiheyssuhde (HR) iän mukaan; kumulatiivisen annoksen ja iän katsotaan olevan aikasidonnoisia muuttujia

Esimerkiksi 1,44 g:n kumulatiivinen annos voi vastata noin 5 kuukauden hoitoa annoksella 10 mg vuorokaudessa.

[Nomegestroliasetaatti]

Nomegestroliasetaatin kumulatiivinen annos	Ilmaantuvuus (potilasvuosina)	Mukautettu riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)^a
Lievä altistus (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Altistus >0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5–5,7]
1,2–3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8–3,8]
3,6–6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7–6,6]

yli 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8–16,5]
----------------	---------------------	------------------------

^a **Mukautettu riskitiheyssuhde (HR) iän mukaan; kumulatiivisen annoksen ja iän katsotaan olevan aikasidonnaisia muuttujia**

[Suuri annos nomegestroliasetaattia (5 mg) ainoana lääkeaineena]:

Esimerkiksi 1,2 g:n kumulatiivinen annos voi vastata 18 kuukauden hoitoa, annoksella 5 mg/vrk 14 päivän ajan joka kuukausi.

[Suuri annos nomegestroliasetaattia (3,75 mg) ainoana lääkeaineena]:

Esimerkiksi 1,2 g:n kumulatiivinen annos voi vastata 23 kuukauden hoitoa, annoksella 3,75 mg/vrk 14 päivän ajan joka kuukausi.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <X:ää> <X-valmistetta>

Älä <ota> <käytä> <X:ää> <X-valmistetta>:

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä).

Varoitukset ja varotoimet

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

[Kloorimadinoniasetaatin/nomegestroliasetaatin] käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty pitkään (useita kuukausia tai vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa <Lääkevalmisteen nimi> -hoitosi (ks. kohta "Älä ota..."). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraavia oireita: näköaistin muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuaistin menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä tai muuttaa:

[Kloorimadinoniasetaatin/nomegestroliasetaatin] käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma), erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useista kuukausista useisiin vuosiin) käytettynä, ja esiintyvyys on harvinainen (katso kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

2. Suuri annos NOMAC:tä (3,75 mg) yhdistelmänä estradiolin kanssa:

Valmisteyhteenveto

4.1 Käyttöaiheet

Kohta on muutettava seuraavasti:

Nomegestroliasetaatin käyttö yhdistelmänä estradiolin kanssa edellä mainituissa käyttöaiheissa on rajoitettu tilanteisiin, joissa muut hoitomuodot eivät ole sopivia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostusta on tarkistettava seuraavasti:

Valmisteen käyttö tulee rajoittaa pienimpään tehokkaaseen annokseen ja lyhyimpään mahdolliseen keston.

4.3 Vasta-aiheet

Seuraava vasta-aihe on muutettava:

- **Meningeooma tai aiempi meningeooma.**

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitus on muutettava seuraavasti:

Meningeooma:

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset ja useammat kasvaimet) on raportoitu, kun nomegestrolisetaattia on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita kuukausia tai vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla nomegestroliasetaattia sisältävillä valmisteilla lopetettava varotoimenpiteenä. On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä nomegestroliasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus tulee muuttaa:

Elinjärjestelmä Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet: meningeooma, esiintyvyys "harvinainen".

5.1 Farmakodynamiikka

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

Meningeooma

Ranskassa tehdystä epidemiologisesta kohorttitutkimuksesta saatujen tulosten perusteella on osoitettu kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys nomegestroliasetaatin ja meningeooman välillä. Tämä tutkimus perustuu Ranskan terveydenhoitoviranomaisen tietoihin (SNDS – Système National des Données de Santé), ja siihen osallistui 1 060 779 naista, jotka käyttivät 3,75–5 mg nomegestroliasetaattia tabletteina. Leikkauksella tai sädehoidolla hoidetun meningeooman esiintyvyyttä naisilla, jotka altistuivat nomegestroliasetaatille (kumulatiivinen annos >0,15 g) verrattiin esiintyvyyteen naisilla, joiden altistus nomegestroliasetaatille oli lievä (kumulatiivinen annos ≤0,15 g). Kumulatiivinen annosvasteysteyys havaittiin.

Nomegestroliasetaatin kumulatiivinen annos	Ilmaantuvuus (potilasvuosina)	Mukautettu riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)^a
Lievä altistus ($\leq 0,15$ g)	7,0/100 000	Ref.
Altistus $> 0,15$ g	19,3/100 000	4,5 [3,5–5,7]
1,2–3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8–3,8]
3,6–6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7–6,6]
yli 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8–16,5]

^a Mukautettu riskitiheyssuhde (HR) iän mukaan; kumulatiivisen annoksen ja iän katsotaan olevan aikasidonnaisia muuttujia

Esimerkiksi 1,2 g:n kumulatiivinen annos voi vastata 23 kuukauden hoitoa, annoksella 3,75 mg/vrk 14 päivän ajan joka kuukausi.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <X:ää> <X-valmistetta>

Älä <ota> <käytä> <X:ää> <X-valmistetta>:

Seuraava sanamuoto on tarkistettava:

- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä).

Varoitukset ja varotoimet

Seuraava sanamuoto on tarkistettava:

Nomegestroliasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty suurina annoksina pitkään (useita kuukausia tai vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa <Lääkevalmisteen nimi> -hoitosi (ks. kohta "Älä ota..."). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraavia oireita: näköaistin muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuaistin menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä tai muuttaa:

Nomegestroliasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma), erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useista kuukausista useisiin vuosiin) käytettynä, ja esiintyvyys on harvinainen (katso kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

- **Pienen annoksen kloorimadinoniasetaattia (CMA) (1-2 mg) ja nomegestroliasetaattia (NOMAC) (2,5 mg) sisältävät valmisteet**

1. Pieni annos CMA:ta (2 mg) ainoana lääkeaineena:

Valmisteyhteenveto

4.3 Vasta-aiheet

Seuraavat vasta-aiheet tulee lisätä tai muuttaa:

- **Meningeooma tai aiempi meningeooma.**

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraava kappale tulee lisätä tai muuttaa:

Meningeooma:

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset ja useammat kasvaimet) on raportoitu, kun kloorimadinoniasetaattia on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla kloorimadinoniasetaattia sisältävillä valmisteilla lopetettava varotoimenpiteenä. On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä kloorimadinoniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <X:ää> <X-valmistetta>

Älä <ota> <käytä> <X:ää> <X-valmistetta>:

Seuraava sanamuoto on lisättävä tai muutettava:

- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä).

Varoitukset ja varotoimet

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

Kloorimadinoniasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty suurina annoksina pitkään (useita vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa <Lääkevalmisteen nimi> -hoitosi (ks. kohta "Älä ota..."). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraavia oireita: näkökyvyn muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuistimen menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.

2. Pieni annos CMA:ta (1–2 mg) yhdistelmähoitona etinyyliestradiolin kanssa:

Valmisteyhteenveto

4.3 Vasta-aiheet

Seuraava lause on lisättävä:

- **Meningeooma tai aiempi meningeooma.**

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraava varoitus on lisättävä:

Meningeooma:

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset tai useammat kasvaimet) on raportoitu, kun kloorimadinoniasetaattia on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla kloorimadinoniasetaattia sisältävillä valmisteilla lopetettava varotoimenpiteenä. On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä kloorimadinoniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <X:ää> <X-valmistetta>

Älä <ota> <käytä> <X:ää> <X-valmistetta>:

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä).

Varoitukset ja varotoimet

Seuraava sanamuoto on lisättävä:

Kloorimadinoniasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty suurina annoksina pitkään (useita vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa <Lääkevalmisteen nimi> -hoitosi (ks. kohta "Älä ota..."). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraava oireita: näköhyvyn muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuaistin menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.

3. Pieni annos NOMAC:tä (2,5 mg) yhdistelmänä estradiolin kanssa:

Valmisteyhteenveto:

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aineet on päivitettävä:

- **Meningeooma tai aiempi meningeooma.**

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitus on päivitettävä:

Meningeooma:

Meningeooman esiintymistä (yksittäiset ja useammat kasvaimet) on raportoitu, kun nomegestrolisetaattia on käytetty, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (useita vuosia). Potilaita on seurattava meningeooman oireiden ja löydösten varalta kliinisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan meningeooma, on hoito kaikilla nomegestroliasetaattia sisältävillä valmisteilla lopetettava varotoimenpiteenä. On jonkin verran näyttöä siitä, että meningeoomariski saattaa pienentyä nomegestroliasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <X:ää> <X-valmistetta>

Älä <ota> <käytä> <X:ää> <X-valmistetta>:

Sanamuoto on tarkistettava seuraavasti:

- jos sinulla on meningeooma tai jos sinulla on joskus diagnosoitu meningeooma (yleensä hyvänlaatuinen aivokalvon kasvain aivojen ja kallon välissä).

Varoitukset ja varotoimet

Varoitukset ja varotoimet on tarkistettava seuraavasti:

Nomegestroliasetaatin käytön on todettu olevan yhteydessä yleensä hyvänlaatuisen aivokalvon kasvaimen kehittymiseen aivojen ja kallon välissä (meningeooma). Riski kasvaa erityisesti silloin, kun valmistetta on käytetty suurina annoksina pitkään (useita vuosia). Jos sinulla todetaan meningeooma, lääkäri lopettaa <Lääkevalmisteen nimi> -hoitosi (ks. kohta "Älä ota..."). Kerro heti lääkärillesi, jos huomaat seuraava oireita: näkökyvyn muutokset (esim. kahtena näkeminen tai näön sumentuminen), kuulon heikkeneminen tai korvien soiminen, hajuaistin menetys, ajan myötä pahenevat päänsäryt, muistinmenetys, kouristukset, käsien tai jalkojen heikkous.