

III. melléklet

A kísérőiratok vonatkozó pontjainak módosításai

Megjegyzés:

A jelen kísérőirat annak az eljárásnak az eredménye, amelyre a jelen Bizottsági határozat vonatkozik.

A kísérőiratokat a tagállamok illetékes hatóságai – adott esetben a referencia-tagállammal együttműködve – a 2001/83/EK irányelv III. részének 4. fejezetében meghatározott eljárásokkal összhangban a későbbiekben frissíthetik.

A kísérőiratok vonatkozó pontjainak módosításai

A CHMP vélemény I. mellékletében szereplő termékek esetében a meglévő kísérőiratokat módosítani kell (a megfelelő szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése által), hogy azok tükrözzék az alábbiakban megadott, elfogadott szövegezést:

▪ **Nagy dózisú klórmadinon-acetátot (5-10 mg), illetve nomegesztrol-acetátot (3,75-5 mg) tartalmazó gyógyszerek**

1. Nagy dózisú klórmadinon-acetátot (5-10 mg) vagy nomegesztrol-acetátot (3,75 – 5 mg) tartalmazó gyógyszerek - monoterápia:

Alkalmazási előírás

4.1 Terápiás javallatok

Ennek a pontnak tartalmaznia kell:

A [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát] alkalmazása a fent említett indikációkban azokra az esetekre korlátozódik, amikor más beavatkozás nem tekinthető megfelelőnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az adagolást a következőképpen kell felülvizsgálni:

A [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát]-kezelésnek a legalacsonyabb hatásos dózissra és a legrövidebb időtartamra kell korlátozódnia.

4.3 Ellenjavallatok

A következő ellenjavallatot az alábbiak szerint kell módosítani:

- **Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

Meningeoma:

A [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát] alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több hónapig, évekig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát]-tartalmú kezelést le kell állítani.

Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát]-kezelés abbahagyása után.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő mellékhatást kell hozzáadni vagy a következőképpen módosítani:

„Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok” szervrendszeri besorolás alatt, „ritka” gyakorisággal: **meningeoma.**

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

Meningeoma

Egy francia epidemiológiai kohorszvizsgálat eredményei alapján a [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát] és a meningeoma között kumulatív dóziszfüggő összefüggést figyeltek meg. Ez a vizsgálat a francia egészségbiztosítási rendszer (SNDS - *Système National des Données de Santé*) adatain alapult, és [klórmadinon-acetát: 828 499/nomegesztrol-acetát: 1 060 779] nőből álló, [2 – 10 mg-os klórmadinon-acetát/3,75 – 5 mg-os nomegesztrol-acetát]-tablettát alkalmazó populációra terjedt ki. A műtéttel vagy sugárterápiával kezelt meningeoma előfordulását hasonlították össze a [klórmadinon-acetátnak (kumulatív dózis >0,36 g)/nomegesztrol-acetátnak (kumulatív dózis >0,15 g)] kitett és a [klórmadinon-acetátnak (kumulatív dózis ≤0,36 g)/nomegesztrol-acetátnak (kumulatív dózis ≤0,15 g)] nagyon kis mértékben kitett nőknél. Kumulatív dózis-válasz összefüggést figyeltek meg.

A klórmadinon-acetátra

A klórmadinon-acetát kumulatív dózisa	Incidencia (betegévekben)	HRadj (95%-os konfidenciaintervallum [CI])^a
Kismértékű expozíció (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
0,36 g-nál nagyobb expozíció	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 g - 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 g - 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 g - 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Több mint 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Az életkor alapján korrigált relatív hazard (adjusted hazard ratio, HRadj); a kumulatív dózist és az életkort időfüggő változóknak tekintik

Az 1,44 g kumulatív dózis például körülbelül 5 hónapos, 10 mg/nap-os adaggal történő kezelésnek felel meg.

A nomegesztrol-acetátra

A nomegesztrol-acetát kumulatív dózisa	Incidencia (betegévekben)	HRadj (95%-os konfidenciaintervallum [CI])^a
Kismértékű expozíció (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
0,15 g-nál nagyobb expozíció	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 g - 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 g - 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Több mint 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a **Az életkor alapján korrigált relatív hazard (adjusted hazard ratio, HRadj); a kumulatív dózist és az életkort időfüggő változóknak tekintik**

Nagy dózisú nomegesztrol-acetát (5 mg) – monoterapiában:

Egy 1,2 g-os kumulatív dózis például 18 hónapos kezelésnek felel meg, amit havonta 14 napon keresztül 5 mg/nap-os adaggal végeznek.

Nagy dózisú nomegesztrol-acetát (3,75 mg) – monoterapiában:

Egy 1,2 g-os kumulatív dózis például 23 hónapos kezelésnek felel meg, amit havonta 14 napon keresztül 3,75 mg/nap-os adaggal végeznek.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [gyógyszer neve]-t:

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

- Ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganata) van, vagy valaha is meningeómát állapítottak meg Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

A [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát] alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több hónapig, évekig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeómát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne <szedje><alkalmazza>...” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.

4: Lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatást kell hozzáadni vagy a következőképpen módosítani:

A [klórmadinon-acetát/nomegesztrol-acetát] alkalmazása összefüggésbe hozható a ritka gyakorisággal előforduló, az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával, különösen nagy adagok és hosszabb ideig (több hónapig vagy évekig) tartó alkalmazás esetén (lásd a 2. pontot, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

2. Nagy dózisú nomegesztrol-acetát (3.75 mg) kombinációja ösztradiollal:

Alkalmazási előírás

4.1 Terápiás javallatok

Ezt a pontot a következőképpen kell módosítani:

A nomegesztrol-acetát ösztradiollal kombinációban való alkalmazása a fent említett indikációkban azokra az esetekre korlátozódik, amikor más beavatkozás nem tekinthető megfelelőnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az adagolást a következőképpen kell felülvizsgálni:

A kezelésnek a legalacsonyabb hatásos dózisa és a legrövidebb időtartamra kell korlátozódnia.

4.3 Ellenjavallatok

A következő ellenjavallatot az alábbiak szerint kell módosítani:

- **Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

Meningeoma:

A nomegesztrol-acetát alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több hónapig, évekig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden nomegesztrol-acetát-tartalmú kezelést le kell állítani. Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a nomegesztrol-acetát-kezelés abbahagyása után.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatást a következőképpen kell módosítani

„Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok” szervrendszeri besorolás alatt, „ritka” gyakorisággal: meningeoma.

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

Meningeoma

Egy francia epidemiológiai kohorszvizsgálat eredményei alapján a nomegesztrol-acetát és a meningeoma között kumulatív dóziszfüggő összefüggést figyeltek meg. Ez a vizsgálat a francia egészségbiztosítási rendszer (SNDS - Système National des Données de Santé) adatain alapult, és 1 060 779 nőből álló, 3,75 – 5 mg-os nomegesztrol-acetát-tablettát

alkalmazó populációra terjedt ki. A műtéttel vagy sugárterápiával kezelt meningeoma előfordulását hasonlították össze a nomegesztrol-acetát 0,15 g-ot meghaladó kumulatív dózisát alkalmazó, illetve a 0,15 g-ot meg nem haladó kumulatív dózist alkalmazó, nagyon kis mértékben kitett nőknél. Kumulatív dózis-válasz összefüggést figyeltek meg.

A nomegesztrol-acetát kumulatív dózisa	Incidencia (betegévekben)	HRadj (95%-os konfidenciaintervallum [CI])^a
Kismértékű expozíció (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
0,15 g-nál nagyobb expozíció	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 g - 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 g - 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Több mint 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Az életkor alapján korrigált relatív hazard (adjusted hazard ratio, HRadj); a kumulatív dózist és az életkort időfüggő változóknak tekintik

Egy 1,2 g-os kumulatív dózis például 23 hónapos kezelésnek felel meg, amit havonta 14 napon keresztül 3,75 mg/nap-os adaggal végeztek.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [gyógyszer neve]-t:

A következő szöveget felül kell vizsgálni:

- Ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganata) van, vagy valaha is meningeómát állapítottak meg Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következő szöveget felül kell vizsgálni:

A nomegesztrol-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több hónapig, évekig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeómát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne <szedje> <alkalmazza>...” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.

4: Lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatást kell hozzáadni vagy a következőképpen módosítani:

A nomegesztrol-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható a ritka gyakorisággal előforduló, az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával, különösen nagy adagok és hosszabb ideig (több hónapig vagy évekig) tartó alkalmazás esetén (lásd a 2. pontot, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

- **Alacsony dózisú klórmadinon-acetátot (1-2 mg), illetve nomegesztrol-acetátot (2.5 mg) tartalmazó gyógyszerek**

1. Alacsony dózisú klórmadinon-acetát (2 mg) – monoterápia:

Alkalmazási előírás

4.3 Ellenjavallatok

A következő ellenjavallatot kell beilleszteni vagy a következőképpen módosítani:

- ***Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.***

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A következő bekezdést kell beilleszteni vagy a következőképpen módosítani:

Meningeoma:

A klórmadinon-acetát alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több évig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeómát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden klórmadinon-acetát-tartalmú kezelést le kell állítani.

Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a klórmadinon-acetát-kezelés abbahagyása után.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [gyógyszer neve]-t:

A következő szöveggel kell kiegészíteni vagy módosítani:

- Ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya általában jóindulatú daganata) van, vagy valaha is meningeómát állapítottak meg Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

A klórmadinon-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több évig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeómát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne <szedje><alkalmazza>...” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.

2. Alacsony dózisú klórmadinon-acetátot (1 mg vagy 2 mg) és etinilösztadiolt tartalmazó kombinált gyógyszerek:

Alkalmazási előírás

4.3 Ellenjavallatok

A következő mondattal kell kiegészíteni:

- **Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

Meningeoma:

A klórmadinon-acetát alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több évig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeomát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden klórmadinon-acetát-tartalmú kezelést le kell állítani.

Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a klórmadinon-acetát-kezelés abbahagyása után.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [gyógyszer neve]-t:

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

- Ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganata) van, vagy valaha is meningeomát állapítottak meg Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következő szöveggel kell kiegészíteni:

A klórmadinon-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több évig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeomát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne <szedje><alkalmazza>...” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.

3. Alacsony dózisú nomegesztrol-acetátot (2.5 mg) és ösztradiolt tartalmazó kombinált gyógyszerek:

Alkalmazási előírás:

4.3 Ellenjavallatok

Az ellenjavallatokat a következőképpen kell frissíteni:

- **Meningeoma vagy a kórtörténetben szereplő meningeoma.**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A figyelmeztetést a következőképpen kell frissíteni:

Meningeoma:

A nomegesztrol-acetát alkalmazásával kapcsolatban meningeoma (egyszeres vagy többszörös) előfordulásáról számoltak be, különösen nagy dózisban és hosszabb ideig (több évig) tartó alkalmazás esetén. A betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell a meningeoma jelei és tünetei tekintetében. Ha a betegnél meningeómát diagnosztizálnak, elővigyázatosságból minden nomegesztrol-acetát-tartalmú kezelést le kell állítani.

Van néhány bizonyíték arra, hogy a meningeoma kockázata csökkenhet a nomegesztrol-acetát-kezelés abbahagyása után.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [gyógyszer neve]-t:

A szövegezést a következőképpen kell felülvizsgálni:

- Ha Önnek meningeómája (az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganata) van, vagy valaha is meningeómát állapítottak meg Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket az alábbiak szerint kell felülvizsgálni:

A nomegesztrol-acetát alkalmazása összefüggésbe hozható az agy és a koponya közötti hártya – általában jóindulatú – daganatának (meningeóma) kialakulásával. A kockázat különösen akkor nő meg, ha Ön nagy adagban, hosszabb ideig (több évig) alkalmazza a gyógyszert. Ha meningeómát állapítanak meg Önnél, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön <gyógyszer neve>-vel történő kezelését (lásd a „Ne <szedje><alkalmazza>...” című részt). Ha bármilyen tünetet észlel a következők közül: a látás megváltozása (pl. kettős vagy homályos látás), hallásromlás vagy fülcsengés, szaglászvesztés, idővel súlyosbodó fejfájás, memóriazavar, görcsrohamok, illetve karokban vagy lábokban jelentkező gyengeség, azonnal forduljon kezelőorvosához.