

## **Приложение III**

### **Изменения на съответните точки на продуктова информация**

*Забележка:*

Тези изменения на съответните точки на продуктова информация са резултат от арбитражната процедура.

Възможно е продуктова информация да се актуализира впоследствие от компетентните органи на държавите членки в сътрудничество с референтната държава членка, според необходимостта, в съответствие с процедурите, заложи в Директива 2001/83/ЕО, Раздел III, Глава 4.

## **Изменения на съответните точки на продуктовата информация**

За продуктите, включени в Приложение I на становището на CHMP, съществуващата продуктова информация трябва да бъде изменена (чрез добавяне, заместване или заличаване на текста, както е подходящо), за да се отрази съгласуваният текст, както е представен по-долу:

### **▪ Продукти, съдържащи висока доза СМА (5-10 mg) и NOMAC (3,75-5 mg)**

#### **1. Продукти, съдържащи висока доза СМА (5-10 mg) и NOMAC (3,75 – 5 mg) - монотерапия:**

#### **Кратка характеристика на продукта**

##### **4.1 Терапевтични показания**

*В тази точка трябва да се включи:*

**Употребата на [СМА/NOMAC] при горепосочените показания е ограничена до такива ситуации, при които други интервенции се считат за неподходящи.**

##### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

*Дозировката трябва да се коригира, както следва:*

**Лечението с [СМА/NOMAC] трябва да се ограничи до най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък период от време.**

##### **4.3 Противопоказания**

*Следните противопоказания трябва да бъдат коригирани, както следва:*

- **Наличие на или анамнеза за менингиом**

##### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*Следното предупреждение трябва да бъде добавено, както следва:*

###### **Менингиом:**

**Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на [СМА/NOMAC], особено при прием на високи дози и при продължителна употреба (няколко месеца до няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, лечението с лекарства, съдържащи [СМА-/NOMAC-], трябва да се спре като предпазна мярка.**

**Съществуват някои данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с [СМА/NOMAC].**

##### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

*Следните нежелани реакции трябва да се добавят или коригират, както следва:*

**СОК Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени: менингиом, в категория по честота „редки“.**

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Следният текст трябва да се добави:

#### Менингиом

Въз основа на резултати от кохортно епидемиологично проучване, проведено във Франция, се наблюдава връзка между [СМА/НОМАС] и случаи на менингиом, която е в зависимост от кумулативната доза. Това проучване е базирано на данни от френския здравноосигурителен фонд (SNDS – Système National des Données de Santé) и включва популация от [СМА: 828 499/НОМАС: 1 060 779] жени, използващи [2 - 10 mg хлормадинонов ацетат/3,75 – 5 mg номегестролов ацетат] таблетки. Случаите на менингиом, лекувани хирургично или чрез лъчелечение, са сравнени между жени с експозиция на [хлормадинонов ацетат (кумулятивна доза >0,36 g)/номегестролов ацетат (кумулятивна доза >0,15 g)] и жени, които са имали много ниска експозиция на [хлормадинонов ацетат (кумулятивна доза ≤0,36 g)/номегестролов ацетат (кумулятивна доза ≤0,15 g)]. Наблюдавана е връзка кумулативна доза-отговор.

[за СМА]

Кумулативна доза хлормадинонов ацетат	Честота на заболяемост (в пациентодини)	HRadj (95% ДИ) <sup>a</sup>
Ниска експозиция (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Експозиция до > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 до 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 до 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 до 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Повече от 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

<sup>a</sup> Коригиран коефициент на риск (HR) въз основа на възрастта; кумулативната доза и възрастта се считат за зависими от времето променливи.

Кумулативна доза 1,44 g например може да отговаря на около 5 месеца лечение с 10 mg/ден.

[за НОМАС]

Кумулативна доза номегестролов ацетат	Честота на заболяемост (в пациентодини)	HRadj (95% ДИ) <sup>a</sup>
Ниска експозиция (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Експозиция до > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 до 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 до 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Повече от 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> **Коригиран коефициент на риск (HR) въз основа на възрастта; кумулативната доза и възрастта се считат за зависими от времето променливи**

[Висока доза NOMAC 5 mg - монотерапия]:

**Кумулативна доза 1,2 g например може да съответства на около 18 месеца лечение с 5 mg/ден в продължение на 14 дни всеки месец.**

[Висока доза NOMAC 3,75 mg - монотерапия]:

**Кумулативна доза 1,2 g например може да съответства на около 23 месеца лечение с 3,75 mg/ден в продължение на 14 дни всеки месец.**

## **Листовка**

**2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете><използвате> X**

**Не <приемайте><използвайте> X:**

Следният текст трябва да се добави:

**- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки).**

**Предупреждения и предпазни мерки**

Следният текст трябва да се добави:

**Употребата на [хлормадинонов ацетат/номегестролов ацетат] се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом). Рискът се повишава особено когато използвате лекарството за по-продължително време (няколко месеца до няколко години). Ако Ви е поставена диагноза менингиом, Вашият лекар ще спре лечението Ви с <Търговско име> (вижте точка „Не приемайте...“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето, загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.**

**4. Възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции трябва да се добавят или коригират, както следва:

**Употребата на [хлормадинонов ацетат/номегестролов ацетат] се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом), особено при високи дози и за продължително време (няколко месеца до няколко години) в категория по честота „редки“ (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).**

## **2. Висока доза НОМАС (3,75 mg) – в комбинация с естрадиол:**

### **Кратка характеристика на продукта**

#### **4.1 Терапевтични показания**

Тази точка трябва да се коригира, както следва:

**Употребата на номегестролов ацетат в комбинация с естрадиол при горепосочените показания е ограничена до такива ситуации, при които други интервенции се считат за неподходящи.**

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировката трябва да се коригира, както следва:

**Лечението трябва да се ограничи до най-ниската ефективна доза и за възможно най-кратък период от време.**

#### **4.3 Противопоказания**

Следните противопоказания трябва да бъдат променени, както следва:

- **Наличие на или анамнеза за менингиом**

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Следното предупреждение трябва да бъде добавено, както следва:

##### **Менингиом:**

**Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на номегестролов ацетат, особено при прием на високи дози и при продължителна употреба (няколко месеца до няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, лечението с лекарства, съдържащи номегестролов ацетат, трябва да се спре като предпазна мярка. Съществуват някои данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с номегестролов ацетат.**

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции трябва да се коригират, както следва:

**СОК Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени:** менингиом, в категория по честота "редки".

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Следният текст трябва да се добави:

##### **Менингиом**

**Въз основа на резултати от кохортно епидемиологично проучване, проведено във Франция, се наблюдава връзка между номегестролов ацетат и случаи на менингиом, която е в зависимост от кумулативната доза. Това проучване е базирано на данни от френския здравноосигурителен фонд (SNDS – Système National des Données de Santé) и**

включва популация от 1 060 779 жени, използващи 3,75 – 5 mg номегестролов ацетат таблетки. Случаите на менингиом, лекувани хирургично или чрез лъчелечение, са сравнени между жени с експозиция на номегестролов ацетат (кумулятивна доза >0,15 g)] и жени, които са имали много ниска експозиция на номегестролов ацетат (кумулятивна доза ≤0,15 g)]. Наблюдавана е връзка кумулативна доза-отговор.

Кумулативна доза номегестролов ацетат	Честота на заболяемост (в пациентогодини)	HRadj (95% ДИ) <sup>a</sup>
Ниска експозиция (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Експозиция до > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 до 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 до 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Повече от 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> Коригиран коефициент на риска (HR) въз основа на възрастта; кумулативната доза и възрастта се считат за зависими от времето променливи.

Кумулативна доза от 1,2 g например може да отговаря на около 23 месеца лечение с 3,75 mg/ден в продължение на 14 дни всеки месец.

## **Листовка**

**2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете><използвате> X**

**Не <приемайте><използвайте> X:**

Следният текст трябва да се коригира:

**- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки).**

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Следният текст трябва да се коригира:

**Употребата на номегестролов ацетат се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом). Рискът расте особено когато използвате лекарството при високи дози за по-продължително време (няколко месеца до няколко години). Ако Ви е поставена диагноза менингиом, Вашият лекар ще спре лечението Ви с <Търговско име> (вижте точка „Не приемайте...“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето, загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.**

### **4. Възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции трябва да се добавят или коригират, както следва:

*Употребата на номегестролов ацетат се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом), особено при високи дози и за продължително време (няколко месеца до няколко години) в категория по честота „редки“ (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).*

▪ **Продукти, съдържащи ниска доза СМА (1-2 mg) и NOMAC (2,5 mg)**

**1. Ниска доза СМА (2 mg)-монотерапия:**

**Кратка характеристика на продукта**

**4.3 Противопоказания**

*Следните противопоказания трябва да бъдат добавени или коригирани, както следва:*

- **Наличие на или анамнеза за менингиом**

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*Следното предупреждение трябва да бъде добавено или коригирано, както следва:*

**Менингиом:**

*Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на хлормадинонов ацетат, особено при прием на високи дози и при продължителна употреба (няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, лечението с лекарства, съдържащи хлормадинонов ацетат, трябва да се спре като предпазна мярка.*

*Съществуват някои данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с хлормадинонов ацетат.*

**Листовка**

**2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете><използвате> X**

**Не <приемайте><използвайте> X:**

*Следният текст трябва да се добави или коригира, както следва:*

**- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки).**

**Предупреждения и предпазни мерки**

*Следният текст трябва да се добави:*

***Употребата на хлормадинонов ацетат се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом). Рискът расте особено когато използвате лекарството при високи дози за по-продължително време (няколко години). Ако Ви е поставена диагноза менингиом, Вашият лекар ще спре лечението Ви с <Търговско име> (вижте точка „Не приемайте...“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето,***

**загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.**

## **2. Ниска доза СМА (1 и 2 mg) – в комбинация с етинилестрадиол:**

### **Кратка характеристика на продукта**

#### **4.3 Противопоказания**

Следното изречение трябва да бъде добавено:

- **Наличие на или анамнеза за менингиом**

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Следното предупреждение трябва да бъде добавено, както следва:

##### **Менингиом:**

**Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на хлормадинонов ацетат, особено при прием на високи дози и при продължителна употреба (няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, лечението с лекарства, съдържащи хлормадинонов ацетат, трябва да се спре като предпазна мярка.**

**Съществуват някои данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с хлормадинонов ацетат.**

### **Листовка**

**2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете><използвате> X**

**Не <приемайте><използвайте> X:**

Следният текст трябва да се добави:

**- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки).**

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Следният текст трябва да се добави:

**Употребата на хлормадинонов ацетат се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом). Рискът расте особено когато използвате лекарството при високи дози за по-продължително време (няколко години).**

**Ако Ви е поставена диагноза менингиом, Вашият лекар ще спре лечението Ви с <Търговско име> (вижте точка „Не приемайте...“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето, загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.**



### **3. Ниска доза NOMAC (2,5 mg) – в комбинация с естрадиол:**

#### **Кратка характеристика на продукта:**

#### **4.3 Противопоказания**

Следните противопоказания трябва да бъдат коригирани, както следва:

- **Наличие на или анамнеза за менингиом**

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Предупрежденията трябва да бъдат коригирани, както следва:

##### **Менингиом:**

**Съобщава се за поява на менингиом (единичен или множествен) във връзка с употребата на номегестролов ацетат, особено при прием на високи дози и при продължителна употреба (няколко години). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на менингиом съгласно клиничната практика. Ако пациент е диагностициран с менингиом, лечението с лекарства, съдържащи номегестролов ацетат, трябва да се спре като предпазна мярка.**

**Съществуват някои данни, че рискът от менингиом може да се намали след прекратяване на лечението с номегестролов ацетат.**

#### **Листовка**

**2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете><използвате> X**

**Не <приемайте><използвайте> X:**

Следният текст трябва да се коригира, както следва:

**- ако имате менингиом или някога Ви е била поставена диагноза менингиом (в повечето случаи доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки).**

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Предупрежденията и предпазните мерки трябва да се коригират, както следва:

**Употребата на номегестролов ацетат се свързва с развитието на доброкачествен тумор, който произхожда от мозъчните обвивки (менингиом). Рискът расте особено когато използвате лекарството при високи дози за по-продължително време (няколко години). Ако Ви е поставена диагноза менингиом, Вашият лекар ще спре лечението Ви с <Търговско име> (вижте точка „Не приемайте...“). Ако забележите някакви симптоми като промяна в зрението (напр. двойно виждане или замъглено зрение), загуба на слуха или шум в ушите, загуба на обоняние, главоболие, което се влошава с времето, загуба на памет, припадъци, слабост в ръцете или краката, трябва веднага да съобщите на Вашия лекар.**