

Prilog III.
Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove informacije o lijeku rezultat su arbitražnog postupka na koji se ova odluka Komisije odnosi.

Nadležna tijela države članice mogu naknadno ažurirati informacije o lijeku, u suradnji s referentnom državom članicom, prema potrebi, te u skladu s postupcima navedenima u Poglavlju 4. Glave III. Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Postojeće informacije o lijeku za lijekove obuhvaćene ovim postupkom, koji su navedeni u Prilogu I mišljenja CHMP-a, treba izmijeniti (unos, zamjena ili brisanje teksta, ovisno o situaciji) kako bi one sadržavale sljedeći usuglašeni tekst:

▪ **Lijekovi koji sadrže visoke doze klormadinonacetata (5 - 10 mg) i nomegestrolacetata (3,75 - 5 mg)**

1. Lijekovi koji sadrže visoke doze klormadinonacetata (5 - 10 mg) i nomegestrolacetata (3,75 - 5 mg) – u monoterapiji:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.1 Terapijske indikacije

U ovaj dio treba unijeti sljedeći tekst:

Primjena [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] u prethodno navedenim indikacijama ograničena je na slučajeve u kojima se druge intervencije smatraju neprikladnima.

4.2 Doziranje i način primjene

Informacije o doziranju treba izmijeniti kako slijedi:

Liječenje [klormadinonacetatom/nomegestrolacetatom] treba ograničiti na najnižu učinkovitu dozu i najkraće trajanje.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije treba izmijeniti kako slijedi:

- **Meningeom ili meningeom u povijesti bolesti.**

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Meningeom:

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom [klormadinonacetata/nomegestrolacetata], osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnosticira meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži [klormadinonacetat/nomegestrolacetat]. Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene [klormadinonacetata/nomegestrolacetata].

4.8 Nuspojave

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

Klasifikacija organskih sustava „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine“: meningeom, uz učestalost „rijetko“.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Meningeom

Na temelju rezultata epidemiološkog kohortnog ispitivanja provedenog u Francuskoj, opažena je povezanost između primjene [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] i meningeoma, koja je ovisila o kumulativnoj dozi lijeka. To se ispitivanje temeljilo na podacima iz francuskog sustava zdravstvenog osiguranja (franc. *Système National des Données de Santé, SNDS*) i uključivalo je populaciju od [klormadinonacetat: 828 499 / nomegestrolacetat: 1 060 779] žena koje su uzimale tablete [klormadinonacetata u dozi od 2 - 10 mg /nomegestrolacetata u dozi od 3,75 - 5 mg]. Incidencija meningeoma liječenog kirurškim zahvatom ili radioterapijom uspoređivala se u žena izloženih [klormadinonacetatu (kumulativna doza > 0,36 g)/ nomegestrolacetatu (kumulativna doza > 0,15 g)] i onih s vrlo blagom izloženosti [klormadinonacetatu (kumulativna doza ≤ 0,36 g)/ nomegestrolacetatu (kumulativna doza ≤ 0,15 g)]. Opažena je povezanost između kumulativne doze i odgovora.

[za klormadinonacetat]

Kumulativna doza klormadinonacetata	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	Prilagođeni HR (95% CI)^a
Blaga izloženost (≤ 0,36 g)	6,8/100 000	Referentne vrijednosti
Izloženost > 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]
Više od 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8 - 9,2]

^a Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) prilagođen na temelju dobi; kumulativna doza i dob smatrale su se vremenski ovisnim varijablama

Primjerice, kumulativna doza od 1,44 g može odgovarati približno 5 mjeseci liječenja dozom od 10 mg na dan.

[za nomegestrolacetat]

Kumulativna doza nomegestrolacetata	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	Prilagođeni HR (95% CI)^a
Neznatna izloženost (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Referentne vrijednosti
Izloženost > 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]
Više od 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8 - 16,5]

^a Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) prilagođen na temelju dobi; kumulativna doza i dob smatrale su se vremenski ovisnim varijablama

[Visoka doza nomegestrolacetata od 5 mg u monoterapiji]:

Primjerice, kumulativna doza od 1,2 g može odgovarati 18 mjeseci liječenja dozom od 5 mg na dan tijekom 14 dana mjesečno.

[Visoka doza nomegestrolacetata od 3,75 mg u monoterapiji]:

Primjerice, kumulativna doza od 1,2 g može odgovarati 23 mjeseca liječenja dozom od 3,75 mg na dan tijekom 14 dana mjesečno.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X:

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

- ako imate meningeom ili Vam je ikada dijagnosticiran meningeom (obično dobroćudan tumor sloja tkiva između mozga i lubanje)

Upozorenja i mjere opreza

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Primjena [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] povezana je s razvojem uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma). Taj se rizik povećava osobito kad ga uzimate dulje vrijeme (nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Ako Vam se dijagnosticira meningeom, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom <zaštićeni naziv> (pogledajte dio „Nemojte uzimati...“). Ako primijetite simptome poput promjena vida (npr. dvoslike ili zamagljen vid), gubitka sluha ili zvonjenja u ušima, gubitka osjeta mirisa, glavobolja koje se s vremenom pogoršavaju, gubitka pamćenja, napadaja, slabosti u rukama ili nogama, morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

4. Moguće nuspojave

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

Primjena [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] povezana je s rijetkim slučajevima razvoja uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma), osobito kad se uzima u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko mjeseci do nekoliko godina) (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

2. Visoke doze nomegestrolacetata (3,75 mg) – u kombinaciji s estradiolom:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj dio treba izmijeniti kako slijedi:

Primjena nomegestrolacetata u kombinaciji s estradiolom u prethodno navedenim indikacijama ograničena je na slučajeve u kojima se druge intervencije smatraju neprikladnima.

4.2 Doziranje i način primjene

Informacije o doziranju treba izmijeniti kako slijedi:

Liječenje treba ograničiti na najnižu učinkovitu dozu i najkraće trajanje.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije treba izmijeniti kako slijedi:

- **Meningeom ili meningeom u povijesti bolesti.**

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja treba izmijeniti kako slijedi:

Meningeom:

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom nomegestrolacetata, osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnostičira meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži nomegestrolacetat.

Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene nomegestrolacetata.

4.8 Nuspojave

Nuspojave treba izmijeniti kako slijedi:

Klasifikacija organskih sustava „Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine“: meningeom, uz učestalost „rijetko“.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Meningeom

Na temelju rezultata epidemiološkog kohortnog ispitivanja provedenog u Francuskoj opažena je povezanost između primjene nomegestrolacetata i meningeoma, koja je ovisila o kumulativnoj dozi lijeka. To se ispitivanje temeljilo na podacima iz francuskog sustava zdravstvenog osiguranja (franc. *Système National des Données de Santé, SNDS*) i uključivalo je populaciju od 1 060 779 žena koje su uzimale tablete s nomegestrolacetatom u dozi od 3,75 - 5 mg. Incidencija meningeoma liječenog kirurškim zahvatom ili radioterapijom uspoređivala se u žena izloženih nomegestrolacetatu (kumulativna doza > 0,15 g) i onih s vrlo blagom izloženosti nomegestrolacetatu (kumulativna doza ≤ 0,15 g). Opažena je povezanost između kumulativne doze i odgovora.

Kumulativna doza nomegestrolacetata	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	Prilagođeni HR (95% CI)^a
Blaga izloženost (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Referentne vrijednosti
Izloženost > 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]
Više od 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8 - 16,5]

^a Omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) prilagođen na temelju dobi; kumulativna doza i dob smatrale su se vremenski ovisnim varijablama

Primjerice, kumulativna doza od 1,2 g može odgovarati 23 mjeseca liječenja dozom od 3,75 mg na dan tijekom 14 dana mjesečno.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X:

Postojeći tekst treba izmijeniti tako da glasi kako slijedi:

- ako imate meningeom ili Vam je ikada dijagnosticiran meningeom (obično dobroćudan tumor sloja tkiva između mozga i lubanje)

Upozorenja i mjere opreza

Postojeći tekst treba izmijeniti tako da glasi kako slijedi:

Primjena nomegestrolacetata povezana je s razvojem uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma). Taj se rizik povećava osobito kad ga uzimate u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Ako Vam se dijagnosticira meningeom, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom <zaštićeni naziv> (pogledajte dio „Nemojte uzimati...“). Ako primijetite simptome poput promjena vida (npr. dvoslike ili zamagljen vid), gubitka sluha ili zvonjenja u ušima, gubitka osjeta mirisa, glavobolja koje se s vremenom pogoršavaju, gubitka pamćenja, napadaja, slabosti u rukama ili nogama, morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

4. Moguće nuspojave

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

Primjena nomegestrolacetata povezana je s rijetkim slučajevima razvoja uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma), osobito kad se uzima u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko mjeseci do nekoliko godina) (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

- **Lijekovi koji sadrže nisku dozu klormadinonacetata (1 - 2 mg) i nomegestrolacetata (2,5 mg)**

1. Niska doza klormadinonacetata (2 mg) - u monoterapiji:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.3 Kontraindikacije

Potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

- **Meningeom ili meningeom u povijesti bolesti.**

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je dodati sljedeći odlomak ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

Meningeom:

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom klormadinonacetata, osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnosticira meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži klormadinonacetat.

Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene klormadinonacetata.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X:

Potrebno je dodati sljedeći tekst ili izmijeniti postojeći tekst tako da glasi kako slijedi:

- ako imate meningeom ili Vam je ikada dijagnosticiran meningeom (obično dobroćudan tumor sloja tkiva između mozga i lubanje)

Upozorenja i mjere opreza

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Primjena klormadinonacetata povezana je s razvojem uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma). Taj se rizik povećava osobito kad ga uzimate u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko godina). Ako Vam se dijagnosticira meningeom, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom <zaštićeni naziv> (pogledajte dio „Nemojte uzimati...“). Ako primijetite simptome poput promjena vida (npr. dvoslike ili zamagljen vid), gubitka sluha ili zvonjenja u ušima, gubitka osjeta mirisa, glavobolja koje se s vremenom pogoršavaju, gubitka pamćenja, napadaja, slabosti u rukama ili nogama, morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

2. Niska doza klormadinonacetata (1 i 2 mg) – u kombinaciji s etinilestradiolom:

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.3 Kontraindikacije

Potrebno je dodati sljedeću rečenicu:

- **Meningeom ili meningeom u povijesti bolesti.**

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Meningeom:

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom klormadinonacetata, osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnosticiraju meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži klormadinonacetat.

Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene klormadinonacetata.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X:

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

- ako imate meningeom ili Vam je ikada dijagnosticiran meningeom (obično dobroćudan tumor sloja tkiva između mozga i lubanje)

Upozorenja i mjere opreza

Potrebno je dodati sljedeći tekst:

Primjena klormadinonacetata povezana je s razvojem uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma). Taj se rizik povećava osobito kad ga uzimate u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko godina). Ako Vam se dijagnosticira meningeom, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom <zaštićeni naziv> (pogledajte dio „Nemojte uzimati...“). Ako primijetite simptome poput promjena vida (npr. dvoslike ili zamagljen vid), gubitka sluha ili zvonjenja u ušima, gubitka osjeta mirisa, glavobolja koje se s vremenom pogoršavaju, gubitka pamćenja, napadaja, slabosti u rukama ili nogama, morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

3. Niska doza nomegestrolacetata (2,5 mg) – u kombinaciji s estradiolom:

Sažetak opisa svojstava lijeka:

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije treba izmijeniti kako slijedi:

- **Meningeom ili meningeom u povijesti bolesti.**

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Meningeom:

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom nomegestrolacetata, osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnosticira meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži nomegestrolacetat.

Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene nomegestrolacetata.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X:

Tekst treba izmijeniti kako slijedi:

- ako imate meningeom ili Vam je ikada dijagnosticiran meningeom (obično dobroćudan tumor sloja tkiva između mozga i lubanje)

Upozorenja i mjere opreza

Upozorenja i mjere opreza treba izmijeniti kako slijedi:

Primjena nomegestrolacetata povezana je s razvojem uglavnom dobroćudnih tumora sloja tkiva između mozga i lubanje (meningeoma). Taj se rizik povećava osobito kad ga uzimate u visokim dozama i dulje vrijeme (nekoliko godina). Ako Vam se dijagnosticira meningeom, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom <zaštićeni naziv> (pogledajte dio „Nemojte uzimati...“). Ako primijetite simptome poput promjena vida (npr. dvoslike ili zamagljen vid), gubitka sluha ili zvonjenja u ušima, gubitka osjeta mirisa, glavobolja koje se s vremenom pogoršavaju, gubitka pamćenja, napadaja, slabosti u rukama ili nogama, morate o tome odmah obavijestiti liječnika.