

Aneks III

Zmiany w odpowiednich częściach informacji o produkcie

Uwaga:

Prezentowana informacja o produkcie jest wynikiem procedury arbitrażowej, do której odnosi się niniejsza decyzja Komisji.

Informacja o produkcie może być później aktualizowana przez właściwe organy państwa członkowskiego w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim, w stosownych przypadkach, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4 ust. III Dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w odpowiednich częściach informacji o produkcie

Dla odpowiednich produktów wymienionych w aneksie I opinii CHMP, obecne druki informacyjne zostaną zmienione (odpowiednio przez wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu odzwierciedlenia uzgodnionego brzmienia, jak podano poniżej:

- **Produkty zawierające dużą dawkę octanu chlormadynonu (CMA, ang. chlormadinone acetate) (5-10 mg) i octanu nomegestrolu (NOMAC, ang. nomegestrol acetate) (3,75-5 mg)**

1. Produkty lecznicze zawierające dużą dawkę octanu chlormadynonu (5-10 mg) i octanu nomegestrolu (3,75-5 mg) - monoterapia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1 Wskazania do stosowania

W tym punkcie należy zamieścić:

Stosowanie [octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu] w wymienionych wskazaniach jest ograniczone do sytuacji, w których inne interwencje są uważane za niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy zmienić w następujący sposób:

Leczenie produktami leczniczymi [octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu] należy ograniczyć do najmniejszej skutecznej dawki i najkrótszego czasu trwania.

4.3 Przeciwwskazania

Należy przeanalizować następujące przeciwwskazania:

- **Oponiak lub oponiak w wywiadzie.**

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy dodać ostrzeżenie w następującym brzmieniu:

Oponiak

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem [octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu], zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie zdiagnozowany oponiak, wszelkie leczenie zawierające [octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu] należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia [octanem chlormadynonu lub octanem nomegestrolu].

4.8 Działania niepożądane

Należy dodać lub zmienić następujące działanie niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów (SOC): Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:

Częstość występowania **oponiaka "rzadko"**.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Należy dodać następujący zapis:

Oponiak

Na podstawie wyników francuskiego epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między stosowaniem [octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu], a występowaniem oponiaka. Badanie to opierało się na danych z francuskiego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (SNDS - fr. *Système National des Données de Santé*) i obejmowało populację [octan chlormadynonu: 828 499 lub octan nomegestrolu: 1 060 779] kobiet stosujących [2-10 mg octanu chlormadynonu lub 3,75-5 mg octanu nomegestrolu] w postaci tabletek. Porównano częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub radioterapią między kobietami narażonymi na [octan chlormadynonu (dawka skumulowana >0,36 g) lub octan nomegestrolu (dawka skumulowana >0,15 g)] i kobietami, które w bardzo niewielkim stopniu były narażone na [octan chlormadynonu (dawka skumulowana ≤0,36 g) lub octan nomegestrolu (dawka skumulowana ≤0,15 g)]. Zaobserwowano zależność dawka skumulowana-odpowiedź.

[dla octanu chlormadynonu (CMA)]

Dawka skumulowana octanu chlormadynonu	Częstość występowania (w pacjentolatach)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)^a
Nieznaczne narażenie (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Narażenie > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 do 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 do 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 do 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Więcej niż 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) w oparciu o wiek; dawka skumulowana i wiek traktowane jako zmienne zależne od czasu

Dawka skumulowana wynosząca na przykład 1,44 g może odpowiadać około 5 miesiącom leczenia dawką 10 mg/dobę.

[dla octanu nomegestrolu (NOMAC)]

Dawka skumulowana octanu nomegestrolu	Częstość występowania (w pacjentolatach)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)^a
Nieznaczne narażenie (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Narażenie > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 do 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]

3,6 do 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Więcej niż 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a **Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) w oparciu o wiek; dawka skumulowana i wiek traktowane jako zmienne zależne od czasu**

[Duża dawka octanu nomegestrolu (NOMAC) 5 mg - monoterapia]:

Dawka skumulowana wynosząca na przykład 1,2 g może odpowiadać 18 miesiącom leczenia dawką 5 mg/dobę przez 14 dni każdego miesiąca

[Duża dawka octanu nomegestrolu (NOMAC) 3,75 mg - monoterapia]:

Dawka skumulowana wynosząca na przykład 1,2 g może odpowiadać 23 miesiącom leczenia dawką 3,75 mg/dobę przez 14 dni każdego miesiąca.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X

Należy dodać następujące sformułowanie:

- Jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy dodać następujące sformułowanie:

Stosowanie [octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu] zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak).

Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza podczas dłuższego stosowania (kilka miesięcy lub lat).

Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem <Nazwa własna> (patrz punkt "Nie należy przyjmować..."). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonięcie w uszach, utrata węchu, bóle głowy, które nasilają się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działanie niepożądane należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Stosowanie [octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu] zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak),

zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat) z częstością występowania „rzadko” (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

2. Produkty lecznicze zawierające octan nomegestrolu (NOMAC) w dużej dawce (3,75 mg) - w połączeniu z estradiolem

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1 Wskazania do stosowania

Punkt należy zmienić w następujący sposób:

Stosowanie octanu nomegestrolu w połączeniu z estradiolem w wymienionych wskazaniach jest ograniczone do sytuacji, w których inne interwencje są uważane za niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy zmienić w następujący sposób:

Leczenie należy ograniczyć do najmniejszej skutecznej dawki i najkrótszego czasu trwania.

4.3 Przeciwwskazania

Następujące przeciwwskazanie należy zmienić następująco:

- **Oponiak lub oponiak w wywiadzie.**

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Oponiak

notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu nomegestrolu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy kontrolować, czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan nomegestrolu należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem nomegestrolu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działanie niepożądane należy zmienić w następujący sposób:

Klasyfikacja układów i narządów (SOC): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: oponiak, częstość występowania "rzadko".

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Należy dodać następujący zapis:

Oponiak

Na podstawie wyników francuskiego epidemiologicznego badania kohortowego zaobserwowano zależny od dawki skumulowanej związek między octanem nomegestrolu a występowaniem oponiaka. Badanie to opierało się na danych z francuskiego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (SNDS - fr. *Système National des Données de Santé*) i obejmowało populację 1 060 779 kobiet stosujących 3,75-5 mg octanu nomegestrolu w postaci tabletek. Porównano częstość występowania oponiaków leczonych chirurgicznie lub radioterapią pomiędzy kobietami narażonymi na octan nomegestrolu (dawka skumulowana >0,15 g)] i kobietami, które w bardzo niewielkim stopniu były narażone na octan nomegestrolu (dawka skumulowana ≤0,15 g)]. Zaobserwowano zależność dawka skumulowana-odpowieź.

Dawka skumulowana octanu nomegestrolu	Częstość występowania (w pacjentolatach)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)^a
Nieznaczone narażenie (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Narażenie > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 do 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 do 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Więcej niż 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) w oparciu o wiek; dawka skumulowana i wiek traktowane jako zmienne zależne od czasu

Dawka skumulowana wynosząca na przykład 1,2 g może odpowiadać 23 miesiącom leczenia dawką 3,75 mg/dobę przez 14 dni każdego miesiąca.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X

Należy zmienić następujące sformułowanie:

- Jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zmienić następujące sformułowanie:

Stosowanie octanu nomegestrolu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak). Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza w dużych dawkach i podczas dłuższego stosowania (kilka miesięcy lub lat). Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem <Nazwa własna> (patrz punkt "Nie należy przyjmować..."). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonienie w uszach, utrata węchu, ból głowy, który nasila się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działanie niepożądane należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Stosowanie octanu nomegestrolu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak), zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat) z częstością występowania „rzadko” (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

- **Produkty lecznicze zawierające małą dawkę octanu chlormadynonu (CMA) (1-2 mg) i octanu nomegestrolu (NOMAC) (2,5 mg)**

1. Mała dawka octanu chlormadynonu (CMA) (2 mg) - monoterapia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.3 Przeciwwskazania

Należy dodać lub zmienić następujące przeciwwskazanie:

- **Oponiak lub oponiak w wywiadzie.**

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Następujący akapit należy dodać lub zmieniony następująco:

Oponiak

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu chlormadynonu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy kontrolować, czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan chlormadynonu, należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem chlormadynonu.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X

Należy zmienić lub dodać następujące sformułowanie:

- Jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy dodać następujące sformułowanie:

Stosowanie octanu chlormadynonu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak). Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza w dużych dawkach i podczas dłuższego stosowania (kilka miesięcy lub lat). Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem <Nazwa własna> (patrz punkt "Nie należy przyjmować..."). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonienie w uszach, utrata węchu, ból głowy, który nasila się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

2. Mała dawka octanu chlormadynonu (CMA) (1 i 2 mg) – w połączeniu z etynyloestradiolem

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.3 Przeciwwskazania

Należy dodać następujące sformułowanie:

- **Oponiak lub oponiak w wywiadzie.**

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy dodać ostrzeżenie w następujący sposób:

Oponiak

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu chlormadynonu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy kontrolować, czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan chlormadynonu, należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Są pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem chlormadynonu.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X

Należy dodać następujące sformułowanie:

- Jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy dodać następujące sformułowanie:

Stosowanie octanu chlormadynonu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak). Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza po dużych dawkach i podczas dłuższego stosowania (kilka miesięcy lub lat). Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem <Nazwa własna> (patrz punkt "Nie należy przyjmować..."). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonienie w uszach, utrata węchu, ból głowy, które nasilają się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

3. Mała dawka octanu nomegestrolu (NOMAC) (2,5 mg) - w połączeniu z estradiolem

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.3 Przeciwwskazania

Należy zaktualizować następujące przeciwwskazanie:

- **Oponiak lub oponiak w wywiadzie.**

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie powinno zostać zaktualizowane w następujący sposób:

Oponiak

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu nomegestrolu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka miesięcy lub lat). Należy kontrolować, czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan nomegestrolu, należy przerwać, jako środek zapobiegawczy. Istnieją pewne dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem nomegestrolu.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X

Należy zaktualizować sformułowanie w następujący sposób:

- Jeśli u pacjentki występuje oponiak lub kiedykolwiek wykryto oponiaka (zazwyczaj łagodny guz warstwy tkanki między mózgiem a czaszką).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ostrzeżenia i środki ostrożności należy zweryfikować w następujący sposób:

Stosowanie octanu nomegestrolu zostało powiązane z rozwojem zazwyczaj łagodnego guza warstwy tkanki między mózgiem a czaszką (oponiak). Ryzyko to zwiększa się zwłaszcza po dużych dawkach i podczas dłuższego stosowania (kilku miesięcy lub lat). Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, lekarz przerwie leczenie lekiem <Nazwa własna> (patrz punkt "Nie należy przyjmować..."). Jeśli pacjentka zauważy jakiegokolwiek objawy, takie jak zmiany w widzeniu (np. widzenie podwójne lub niewyraźne), utrata słuchu lub dzwonienie w uszach, utrata węchu, ból głowy, które nasilają się z czasem, utrata pamięci, drgawki, osłabienie rąk lub nóg, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.