

### **Príloha III**

#### **Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku**

*Poznámka:*

Tieto informácie o lieku sú výsledkom postupu doporučení, ku ktorému sa vzťahuje toto rozhodnutie Komisie.

Kompetentné orgány členského štátu môžu v spolupráci s referenčným členským štátom informácie o lieku neskôr podľa potreby aktualizovať, v súlade s postupmi stanovenými v kapitole 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

## Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

V prípade príslušných prípravkov v prílohe I stanoviska CHMP sa existujúce informácie o prípravku zmenia (vložené, nahradenie alebo vypustenie textu, podľa potreby), aby odrážali dohodnuté znenie, ako je uvedené nižšie:

### ▪ **Prípravky obsahujúce vysoké dávky chlórمدینونیم-acetátu (CMA, 5-10 mg) a nomegestrol-acetátu (NOMAC, 3,75-5 mg)**

#### **1. Vysokodávkové lieky CMA (5-10 mg) a NOMAC (3,75-5 mg) - monoterapia:**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

*Tento bod má obsahovať:*

**Použitie [CMA/NOMAC] vo vyššie uvedených indikáciách je obmedzené na situácie, keď sú iné metódy intervencie považované za nevhodné.**

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

*Dávkovanie sa má revidovať nasledovne:*

**Liečba liekom s [CMA/NOMAC] sa má obmedziť na najnižšiu účinnú dávku a najkratšiu dobu trvania.**

#### **4.3 Kontraindikácie**

*Kontraindikácie majú byť revidované nasledovne:*

- **Meningióm alebo meningióm v anamnéze.**

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Upozornenie má byť doplnené nasledovne:*

##### **Meningióm:**

**Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním [CMA/NOMAC], najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak je u pacientky diagnostikovaný meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca [CMA/NOMAC] musí byť preventívne ukončená.**

**Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby [CMA/NOMAC].**

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

*Nežiaduce účinky majú byť pridané alebo upravené nasledovne:*

**SOC Benigne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov: meningióm** frekvencia „zriedkavé“.

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Má byť pridané nasledujúce znenie:

### **Meningióm**

**Na základe výsledkov z francúzskej epidemiologickej kohortovej štúdie bola pozorovaná kumulatívna na dávke závislá súvislosť medzi [CMA/NOMAC] a meningiómom. Táto štúdia bola založená na údajoch francúzskej zdravotnej poisťovne (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahŕňala populáciu [CMA: 828 499 / NOMAC: 1 060 779] žien užívajúcich [2 – 10 mg chlórمدادينيوم-acetátu/3,75 mg nomegestrol-acetátu] tablety. Incidencia meningiómu liečeného chirurgicky alebo rádioterapiou bola porovnávaná medzi ženami vystavenými [chlórمدادينيوم-acetátu (kumulatívna dávka >0,36 g)/nomegestrol-acetátu (kumulatívna dávka >0,15 g)] a ženami, ktoré boli veľmi mierne vystavené [chlórمدادينيوم-acetátu (kumulatívna dávka ≤0,36 g)/nomegestrol-acetátu (kumulatívna dávka ≤0,15 g)]. Bol pozorovaný vzťah kumulatívna dávka-odpoveď.**

[pre CMA]

<b>Kumulatívna dávka chlórمدادينيوم-acetátu</b>	<b>Incidenca (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mierna expozícia (≤0,36 g)</b>	<b>6,8/100,000</b>	<b>Ref,</b>
<b>Expozícia &gt; 0,36 g</b>	<b>18,5/100,000</b>	<b>4,4 [3,4-5,8]</b>
<b>1,44 to 2,88 g</b>	<b>11,3/100,000</b>	<b>2,6 [1,4-4,7]</b>
<b>2,88 to 5,76 g</b>	<b>12,4/100,000</b>	<b>2,5 [1,5-4,2]</b>
<b>5,76 to 8,64 g</b>	<b>23,9/100,000</b>	<b>3,8 [2,3-6,2]</b>
<b>Viac ako 8,64 g</b>	<b>47,0/100,000</b>	<b>6,6 [4,8-9,2]</b>

<sup>a</sup> Upravený pomer rizík (HR, hazard ratio) na základe veku; kumulatívna dávka a vek sú považované za časovo závislé premenné.

**Kumulatívna dávka napríklad 1,44 g môže zodpovedať približne 5 mesiacom liečby 10 mg/deň.**

[pre NOMAC]

<b>Kumulatívna dávka nomegestrol-acetátu</b>	<b>Incidenca (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mierna expozícia (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100,000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expozícia &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100,000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>
<b>1,2 až 3,6 g</b>	<b>17,5/100,000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 až 6 g</b>	<b>27,6/100,000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Viac ako 6 g</b>	<b>91,5/100,000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> Upravený pomer rizík (HR) na základe veku; kumulatívna dávka a vek sú považované za časovo závislé premenné.

[Vysoká dávka NOMAC 5 mg– monoterapia]:

**Kumulatívna dávka 1,2 g môže napríklad zodpovedať 23 mesiacom liečby s 5 mg/deň počas 14 dní každý mesiac.**

[Vysoká dávka NOMAC 3,75 mg – monoterapia]:

**Kumulatívna dávka 1,2 g môže napríklad zodpovedať 23 mesiacom liečby s 3,75 mg/deň počas 14 dní každý mesiac.**

### **Písomná informácia pre používateľku**

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X**

**<Neužívajte> <Nepoužívajte> X:**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**- Ak máte meningióm alebo vám bol niekedy v minulosti meningióm diagnostikovaný (obvykle nezhubný nádor vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou).**

#### **Upozornenia a opatrenia**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**Použitie [chlórmadinónium-acetátu/nomegestrol-acetátu] bolo spojené so vznikom obvykle nezhubného nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm). Riziko sa zvyšuje najmä pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Ak Vám bol diagnostikovaný meningióm, váš lekár vám ukončí liečbu liekom <Vymyslený názov> (pozri časť „Neužívajte...“). Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako sú zmeny videnia (napr. dvojité videnie alebo rozmazané videnie), strata sluchu alebo zvonenie v ušiach, strata čuchu, bolesti hlavy, ktoré sa časom zhoršujú, strata pamäti, záchvaty, slabosť v rukách alebo nohách, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.**

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

*Nežiaduce účinky majú byť pridané alebo upravené nasledovne:*

**Užívanie [chlórmadinónium-acetátu/nomegestrol-acetátu] bolo spojené so vznikom obvykle benígneho nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm), najmä pri vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov) s frekvenciou zriedkavé (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).**

### **2. Vysoká dávka NOMAC (3,75 mg) – v kombinácii s estradiolom:**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

*Tento bod má byť revidovaný nasledovne:*

**Použitie nomegestrol-acetátu v kombinácii s estradiolom vo vyššie uvedených indikáciách je obmedzené na situácie, keď sú iné metódy intervencie považované za nevhodné.**

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

*Dávkovanie sa má revidovať nasledovne:*

**Liečba sa má obmedziť na najnižšiu účinnú dávku a najkratšiu dobu trvania.**

#### **4.3 Kontraindikácie**

Kontraindikácie majú byť revidované nasledovne:

- **Meningióm alebo meningióm v anamnéze.**

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Varovanie má byť revidované takto:

##### **Meningióm:**

**Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním nomegestrol-acetátu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak sa u pacientky diagnostikuje meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca nomegestrol-acetát musí byť preventívne ukončená. Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby nomegestrol-acetátom.**

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky majú byť revidované nasledovne:

**SOC Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov: meningióm, frekvencia „zriedkavé“.**

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Má byť pridané nasledujúce znenie:

##### **Meningióm**

Na základe výsledkov z francúzskej epidemiologickej kohortovej štúdie bola pozorovaná kumulatívna na dávke závislá súvislosť medzi nomegestrol-acetátom a meningiómom. Táto štúdia bola založená na údajoch francúzskej zdravotnej poisťovne (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahŕňala populáciu 1 060 779] žien užívajúcich 3,75 – 5 mg nomegestrol-acetátu tablety. Incidencia meningiómu liečeného chirurgicky alebo rádioterapiou bola porovnávaná medzi ženami vystavenými nomegestrol-acetátu (kumulatívna dávka >0,15 g]) a ženami, ktoré boli veľmi mierne vystavené nomegestrol-acetátu (kumulatívna dávka ≤0,15 g]). Bol pozorovaný vzťah kumulatívna dávka-odpoveď.

<b>Kumulatívna dávka nomegestrol-acetátu</b>	<b>Incidenca (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mierna expozícia (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100,000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expozícia &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100,000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>
<b>1,2 až 3,6 g</b>	<b>17,5/100,000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 až 6 g</b>	<b>27,6/100,000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Viac ako 6 g</b>	<b>91,5/100,000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> **Upravený pomer rizík (HR, hazard ratio) na základe veku; kumulatívna dávka a vek sú považované za časovo závislé premenné.**

**Kumulatívna dávka 1,2 g môže napríklad zodpovedať 23 mesiacom liečby s 3,75 mg/deň počas 14 dní každý mesiac.**

## **Písomná informácia pre používateľku**

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X**

**<Neužívajte> <Nepoužívajte> X:**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**- Ak máte meningióm alebo vám bol niekedy v minulosti meningióm diagnostikovaný (obvykle nezhubný nádor vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou).**

### **Upozornenia a opatrenia**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**Používanie nomegestrol-acetátu bolo spojené so vznikom obvykle nezhubného nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm). Riziko sa zvyšuje najmä pri dlhodobom užívaní vo vysokých dávkach (niekoľko mesiacov až rokov). Ak vám diagnostikujú meningióm, váš lekár ukončí liečbu liekom <Vymyslený názov> (pozri časť „Neužívajte...“). Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako sú zmeny videnia (napr. dvojité videnie alebo rozmazané videnie), strata sluchu alebo zvonenie v ušiach, strata čuchu, bolesti hlavy, ktoré sa časom zhoršujú, strata pamäti, záchvaty, slabosť v rukách alebo nohách, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.**

### **4. Možné nežiaduce účinky**

*Nežiaduce účinky majú byť pridané alebo upravené nasledovne:*

**Užívanie nomegestrol-acetátu bolo spojené so vznikom obvykle nezhubného nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm), najmä pri vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov) s frekvenciou zriedkavé (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).**

### **▪ Lieky s nízkou dávkou CMA (1-2 mg) a NOMAC (2,5 mg)**

#### **1. Nízka dávka CMA (2 mg) – monoterapia:**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### **4.3 Kontraindikácie**

*Kontraindikácie majú byť revidované nasledovne:*

- **Meningióm alebo meningióm v anamnéze.**

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Upozornenie má byť doplnené nasledovne:*

##### **Meningióm:**

**Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním chlórمدínium-acetátu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak sa u pacientky diagnostikuje meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca chlórمدínium-acetát musí byť preventívne ukončená. Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby chlórمدínium-acetátom.**

## **Písomná informácia pre používateľku**

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X**

**<Neužívajte> <Nepoužívajte> X:**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**- Ak máte meningióm alebo vám bol niekedy v minulosti meningióm diagnostikovaný (obvykle nezhubný nádor vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou).**

### **Upozornenia a opatrenia**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**Použitie chlórمدínium-acetátu bolo spojené so vznikom obvykle benígneho nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm). Riziko sa zvyšuje najmä pri dlhodobom užívaní vo vysokých dávkach (niekoľko mesiacov až rokov). Ak vám diagnostikujú meningióm, váš lekár ukončí liečbu liekom <Vymyslený názov> (pozri časť „Neužívajte...“). Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako sú zmeny videnia (napr. dvojité videnie alebo rozmazané videnie), strata sluchu alebo zvonenie v ušiach, strata čuchu, bolesti hlavy, ktoré sa časom zhoršujú, strata pamäti, záchvaty, slabosť v rukách alebo nohách, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.**

## **2. Nízka dávka CMA (1 a 2 mg) – v kombinácii s etinylestradiolom:**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### **4.3 Kontraindikácie**

Kontraindikácie majú byť revidované nasledovne:

- **Meningióm alebo meningióm v anamnéze.**

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Upozornenie má byť doplnené nasledovne:

##### **Meningióm:**

**Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním chlórمدadinónium-acetátu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak sa u pacientky diagnostikuje meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca chlórمدadinónium-acetát musí byť preventívne ukončená. Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby chlórمدadinónium-acetátom.**

### **Písomná informácia pre používateľku**

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X**

**<Neužívajte> <Nepoužívajte> X:**

Má byť pridané nasledujúce znenie:

**- Ak máte meningióm alebo vám bol niekedy v minulosti meningióm diagnostikovaný (obvykle nezhubný nádor vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou).**

#### **Upozornenia a opatrenia**

Má byť pridané nasledujúce znenie:

**Použitie chlórمدadinónium-acetátu bolo spojené so vznikom obvykle benígneho nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm). Riziko sa zvyšuje najmä pri dlhodobom užívaní vo vysokých dávkach (niekoľko mesiacov až rokov). Ak vám diagnostikujú meningióm, váš lekár ukončí liečbu liekom <Vymyslený názov> (pozri časť „Neužívajte...“). Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako sú zmeny videnia (napr. dvojité videnie alebo rozmazané videnie), strata sluchu alebo zvonenie v ušiach, strata čuchu, bolesti hlavy, ktoré sa časom zhoršujú, strata pamäti, záchvaty, slabosť v rukách alebo nohách, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.**



### **3. Nízka dávka NOMAC (2,5 mg) – v kombinácii s estradiolom:**

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

##### **4.3 Kontraindikácie**

Kontraindikácie majú byť revidované nasledovne:

- **Meningióm alebo meningióm v anamnéze.**

##### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Varovanie má byť revidované takto:

###### **Meningióm:**

**Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním nomegestrol-acetátu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak sa u pacientky diagnostikuje meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca nomegestrol-acetát musí byť preventívne ukončená. Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby nomegestrol-acetátom.**

#### **Písomná informácia pre používateľku**

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X**

**<Neužívajte> <Nepoužívajte> X:**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**- Ak máte meningióm alebo vám bol niekedy meningióm diagnostikovaný (obvykle nezhubný nádor vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou).**

##### **Upozornenia a opatrenia**

*Má byť pridané nasledujúce znenie:*

**Použitie nomegestrol-acetátu bolo spojené so vznikom obvykle nezhubného nádoru vrstvy tkaniva medzi mozgom a lebkou (meningióm). Riziko sa zvyšuje najmä pri dlhodobom užívaní vo vysokých dávkach (niekoľko rokov). Ak vám diagnostikujú meningióm, váš lekár ukončí liečbu liekom <Vymyslený názov> (pozri časť „Neužívajte...“). Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako sú zmeny videnia (napr. dvojité videnie alebo rozmazané videnie), strata sluchu alebo zvonenie v ušiach, strata čuchu, bolesti hlavy, ktoré sa časom zhoršujú, strata pamäti, záchvaty, slabosť v nohách a rukách, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi.**