

### **Priloga III**

#### **Spremembe zadevnih delov informacij o zdravilu**

*Opomba:*

Te informacije o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka, na katerega se nanaša ta odločitev Komisije.

Pristojni organi države članice lahko v skladu s postopki iz poglavja 4 naslova III Direktive 2001/83/ES informacije o zdravilu kasneje dopolnijo v sodelovanju z referenčno državo članice, če je to primerno.

## **Spremembe zadevnih delov informacij o zdravilu**

Za zdravila v Prilogi I mnenja odbora CHMP se obstoječe informacije o zdravilu spremenijo (vstavitev, zamenjava ali izbris besedila, kot je ustrezno), da bodo odražale dogovorjeno besedilo, kot je navedeno spodaj:

### ▪ **Zdravila z velikimi odmerki klormadinonacetata (5–10 mg) in zdravila z velikimi odmerki nomegestrolacetata (3,75–5 mg)**

#### **1. Zdravila z velikimi odmerki klormadinonacetata (5–10 mg) in zdravila z velikimi odmerki nomegestrolacetata (3,75–5 mg) – monoterapija:**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

##### **4.1 Terapevtske indikacije**

To poglavje mora vsebovati:

**Uporaba [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] je pri zgoraj omenjenih indikacijah omejena na situacije, v katerih drugi ukrepi niso primerni.**

##### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje je treba posodobiti, kot sledi:

**Zdravljenje <s/z> [klormadinonacetatom/nomegestrolacetatom] mora biti omejeno na najnižji učinkovit odmerek in najkrajše trajanje.**

##### **4.3 Kontraindikacije**

Posodobiti je treba naslednjo kontraindikacijo, kot sledi:

- **Meningiom ali meningiom v anamnezi.**

##### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

###### **Meningiom:**

**V povezavi z uporabo [klormadinonacetata/nomegestrolacetata], zlasti pri velikih odmerkih in daljšem času uporabe (od nekaj mesecev do nekaj let), so poročali o pojavu meningiomov (posameznih ali več). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningiomov v skladu s klinično prakso. Če je bolniku diagnosticiran meningiom, je treba kot previdnostni ukrep prekiniti vsako zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo**

**[klormadinonacetat/nomegestrolacetat].**

**Obstajajo dokazi, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja <s/z> [klormadinonacetatom/nomegestrolacetatom] zmanjša.**

##### **4.8 Neželeni učinki**

Dodati ali posodobiti je treba naslednji neželeni učinek, kot sledi:

**Organski sitem Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe: meningiom s pogostnostjo "redki".**

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Dodati je treba naslednje besedilo:

#### **Meningiom**

**Glede na izsledke francoske epidemiološke kohortne študije so opazili od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med [klormadinonacetatom/nomegestrolacetatom] in pojavom meningiomov. Ta študija je temeljila na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (SNDS – Système National des Données de Santé) in je vključevala populacijo [klormadinonacetat: 828.499 / nomegestrolacetat: 1.060.779] žensk, ki so uporabljale tablete <z/s> [2–10 mg klormadinonacetata/ 3,75–5 mg nomegestrolacetata]. Primerjali so pogostnost pojava meningiomov, zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene [klormadinonacetatu (kumulativni odmerek > 0,36 g)/nomegestrolacetatu (kumulativni odmerek > 0,15 g)], in ženskah, ki so bile zelo malo izpostavljene [klormadinonacetatu (kumulativni odmerek) ≤ 0,36 g)/ nomegestrolacetatu (kumulativni odmerek ≤ 0,15 g)]. Dokazana je bila povezava med kumulativnim odmerkom in odzivom.**

[za klormadinonacetat]

<b>Kumulativni odmerek klormadinonacetata</b>	<b>Stopnja incidence (v bolnik-let)</b>	<b>HR<sub>adj</sub> (95-odstotni interval zaupanja)<sup>a</sup></b>
<b>majhna izpostavljenost (≤ 0,36 g)</b>	<b>6,8/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>izpostavljenost &gt; 0,36 g</b>	<b>18,5/100.000</b>	<b>4,4 [3,4–5,8]</b>
<b>1,44 do 2,88 g</b>	<b>11,3/100.000</b>	<b>2,6 [1,4–4,7]</b>
<b>2,88 do 5,76 g</b>	<b>12,4/100.000</b>	<b>2,5 [1,5–4,2]</b>
<b>5,76 do 8,64 g</b>	<b>23,9/100.000</b>	<b>3,8 [2,3–6,2]</b>
<b>več kot 8,64 g</b>	<b>47,0/100.000</b>	<b>6,6 [4,8–9,2]</b>

<sup>a</sup> Prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) glede na starost; kumulativni odmerek in starost šteta kot časovno odvisni spremenljivki

**Na primer kumulativni odmerek 1,44 g lahko ustreza približno 5-mesečnemu zdravljenju z odmerkom 10 mg/dan.**

[za nomegestrolacetat]

<b>Kumulativni odmerek nomegestrolacetata</b>	<b>Stopnja incidence (v bolnik-let)</b>	<b>HR<sub>adj</sub> (95-odstotni interval zaupanja)<sup>a</sup></b>
<b>majhna izpostavljenost (≤ 0,15 g)</b>	<b>7,0/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>izpostavljenost &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100.000</b>	<b>4,5 [3,5–5,7]</b>

<b>1,2 do 3,6 g</b>	<b>17,5/100.000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 do 6 g</b>	<b>27,6/100.000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>več kot 6 g</b>	<b>91,5/100.000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> *Prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) glede na starost; kumulativni odmerek in starost šteta kot časovno odvisni spremenljivki*

[Velik odmerek nomegestrolacetata 5 mg – monoterapija]:

**Na primer kumulativni odmerek 1,2 g lahko ustreza 18-mesečnemu zdravljenju z odmerkom 5 mg/dan 14 dni vsak mesec.**

[Velik odmerek nomegestrolacetata 3,75 mg – monoterapija]:

**Na primer kumulativni odmerek 1,2 g lahko ustreza 23-mesečnemu zdravljenju z odmerkom 3,75 mg/dan 14 dni vsak mesec.**

## **Navodilo za uporabo**

**2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> X**

**Ne <vzemite> <uporabite> X:**

*Dodati je treba naslednje besedilo:*

**- Če imate meningiom ali so vam kadar koli diagnosticirali meningiom (običajno benigni tumor v plasti tkiva med možgani in lobanjo).**

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

*Dodati je treba naslednje besedilo:*

**Uporaba [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] je bila povezana s pojavom običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma). Tveganje se še posebej poveča, če zdravilo uporabljate dalj časa (več mesecev ali let). Če vam diagnosticirajo meningiom, vas bo zdravnik prenehal zdraviti z zdravilom <Izmišljeno ime> (glejte poglavje »Ne jemljite...«). Če opazite kakršne koli simptome, kot so spremembe vida (npr. dvojni ali zamegljen vid), izguba sluha ali zvonjenje v ušesih, izguba vonja, glavobole, ki se s časom poslabšajo, izguba spomina, epileptične krče, šibkost v rokah ali nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

**4. Možni neželeni učinki**

*Dodati ali posodobiti je treba naslednji neželeni učinek, kot sledi:*

**Uporaba [klormadinonacetata/nomegestrolacetata] je bila povezana z razvojem običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma), zlasti pri velikih odmerkih in pri daljši uporabi (od nekaj mesecev do nekaj let), pri čemer je bila pogostnost redka (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).**

## **2. Velik odmerek nomegestrolacetata (3,75 mg) – v kombinaciji z estradiolom:**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

*To poglavje je treba posodobiti, kot sledi:*

**Uporaba nomegestrolacetata v kombinaciji z estradiolom je pri zgoraj omenjenih indikacijah omejena na situacije, v katerih drugi ukrepi niso primerni.**

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

*Odmerjanje je treba posodobiti, kot sledi:*

**Zdravljenje mora biti omejeno na najnižji učinkovit odmerek in najkrajše trajanje.**

#### **4.3 Kontraindikacije**

*Treba je posodobiti naslednjo kontraindikacijo, kot sledi:*

- **Meningiom ali meningiom v anamnezi.**

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Posodobiti je treba opozorilo, kot sledi:*

##### **Meningiom:**

**V povezavi z uporabo nomegestrolacetata, zlasti pri velikih odmerkih in daljšem času uporabe (od nekaj mesecev do nekaj let), so poročali o pojavu meningioma (posameznih ali več). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningioma v skladu s klinično prakso. Če je bolniku diagnosticiran meningiom, je treba kot previdnostni ukrep prekiniti vsako zdravljenje z zdravili, ki vsebuje nomegestrolacetat.**

**Obstajajo dokazi, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja z nomegestrolacetatom zmanjša.**

#### **4.8 Neželeni učinki**

*Posodobiti je treba naslednji neželeni učinek, kot sledi:*

**Organski sitem Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe:** meningiom, pogostnost "redki".

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

*Dodati je treba naslednje besedilo:*

##### **Meningiom**

**Glede na izsledke francoske epidemiološke kohortne študije so opazili od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med nomegestrolacetatom in pojavom meningioma. Ta študija je temeljila na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (SNDS – Système National des Données de Santé) in je vključevala populacijo 1.060.779 žensk, ki so uporabljale 3,75–5 mg tablete nomegestrolacetata. Primerjali so pogostnost pojava meningioma, zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene nomegestrolacetatu (kumulativni odmerek > 0,15 g), in ženskah, ki so bile zelo malo izpostavljene**

**nomegestrolacetatu (kumulativni odmerek  $\leq 0,15$  g). Dokazana je bila povezava med kumulativnim odmerkom in odzivom.**

<b>Kumulativni odmerek nomegestrolacetata</b>	<b>Stopnja incidence (v bolnik-let)</b>	<b>HR<sub>adj</sub> (95-odstotni interval zaupanja)<sup>a</sup></b>
<b>majhna izpostavljenost (<math>\leq 0,15</math> g)</b>	<b>7,0/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>izpostavljenost &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100.000</b>	<b>4,5 [3,5–5,7]</b>
<b>1,2 do 3,6 g</b>	<b>17,5/100.000</b>	<b>2,6 [1,8–3,8]</b>
<b>3,6 do 6 g</b>	<b>27,6/100.000</b>	<b>4,2 [2,7–6,6]</b>
<b>več kot 6 g</b>	<b>91,5/100.000</b>	<b>12,0 [8,8–16,5]</b>

<sup>a</sup> **Prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio) glede na starost; kumulativni odmerek in starost šteta kot časovno odvisni spremenljivki**

**Na primer kumulativni odmerek 1,2 g lahko ustreza 23-mesečnemu zdravljenju z odmerkom 3,75 mg/dan 14 dni vsak mesec.**

## **Navodilo za uporabo**

**2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> X**

**Ne <vzemite> <uporabite> X:**

*Posodobiti je treba naslednje besedilo:*

**- Če imate meningiom ali so vam kadar koli diagnosticirali meningiom (običajno benigni tumor v plasti tkiva med možgani in lobanjo).**

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

*Posodobiti je treba naslednje besedilo:*

**Uporaba nomegestrolacetata je bila povezana s pojavom običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma). Tveganje se še posebej poveča, če zdravilo uporabljate v velikih odmerkih dalj časa (več mesecev ali let). Če vam diagnosticirajo meningiom, vas bo zdravnik prenehal zdraviti z zdravilom <Izmišljeno ime> (glejte poglavje »Ne jemljite...«). Če opazite kakršne koli simptome, kot so spremembe vida (npr. dvojni ali zamegljen vid), izguba sluha ali zvonjenje v ušesih, izguba vonja, glavobole, ki se s časom poslabšajo, izguba spomina, epileptične krče, šibkost v rokah ali nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

## **4. Možni neželeni učinki**

*Dodati ali posodobiti je treba naslednji neželeni učinek, kot sledi:*

**Uporaba nomegestrolacetata je bila povezana z razvojem običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma), zlasti pri velikih odmerkih in pri daljši uporabi (od nekaj mesecev do nekaj let), pri čemer je bila pogostnost redka (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).**

## **Zdravila z majhnimi odmerki klormadinonacetata (1–2 mg) in zdravila z majhnimi odmerki nomegestrolacetata (2,5 mg)**

### **1. Majhen odmerek klormadinonacetata (2 mg) – monoterapija:**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

##### **4.3 Kontraindikacije**

*Vstaviti ali posodobiti je treba naslednjo kontraindikacijo, kot sledi:*

- **Meningiom ali meningiom v anamnezi.**

##### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Vstaviti ali posodobiti je treba naslednji odstavek, kot sledi:*

###### **Meningiom:**

***V povezavi z uporabo klormadinonacetata, zlasti pri velikih odmerkih in daljšem času uporabe (nekaj let), so poročali o pojavu meningiomov (posameznih ali več). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningiomov v skladu s klinično prakso. Če je bolniku diagnosticiran meningiom, je treba kot previdnostni ukrep prekiniti vsako zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo klormadinonacetat.***

***Obstajajo dokazi, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja s klormadinonacetatom zmanjša.***

#### **Navodilo za uporabo**

##### **2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> X**

###### **Ne <vzemite> <uporabite> X:**

*Dodati ali posodobiti je treba naslednje besedilo:*

***- Če imate meningiom ali so vam kadar koli diagnosticirali meningiom (običajno benigni tumor v plasti tkiva med možgani in lobanjo).***

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

*Dodati je treba naslednje besedilo:*

***Uporaba klormadinonacetata je bila povezana z razvojem običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma). Tveganje se še posebej poveča, če ga uporabljate v velikih odmerkih dalj časa (več let). Če vam diagnosticirajo meningiom, vam bo zdravnik prekinil zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> (glejte poglavje "Ne jemljite..."). Če opazite kakršne koli simptome, kot so spremembe vida (npr. dvojni ali zamegljen vid), izguba sluha ali zvonjenje v ušesih, izguba vonja, glavoboli, ki se sčasoma poslabšajo, izguba spomina, epileptični krči, šibkost v rokah ali nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.***

## **2. Majhen odmerek klormadinonacetata (1 in 2 mg) – v kombinaciji z etinilestradiolom:**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **4.3 Kontraindikacije**

Vstaviti je treba naslednji stavek:

- **Meningiom ali meningiom v anamnezi.**

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

##### **Meningiom:**

**V povezavi z uporabo klormadinonacetata, zlasti pri velikih odmerkih in daljšem času uporabe (nekaj let), so poročali o pojavu meningioma (posameznih ali več). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningioma v skladu s klinično prakso. Če je bolniku diagnosticiran meningiom, je treba kot previdnostni ukrep prekiniti vsako zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo klormadinonacetat.**

**Obstajajo dokazi, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja s klormadinonacetatom zmanjša.**

### **Navodilo za uporabo**

**2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> X**

**Ne <vzemite> <uporabite> X:**

Dodati je treba naslednje besedilo:

**- Če imate meningiom ali so vam kdaj koli diagnosticirali meningiom (običajno benigni tumor v plasti tkiva med možgani in lobanjo).**

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Dodati je treba naslednje besedilo:

**Uporaba klormadinonacetata je bila povezana z razvojem običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma). Tveganje se še posebej poveča, če zdravilo uporabljate v velikih odmerkih dalj časa (več let). Če vam diagnosticirajo meningiom, vam bo zdravnik prekinil zdravljenje z zdravilom <Izmišljeno ime> (glejte poglavje "Ne jemljite..."). Če opazite kakršne koli simptome, kot so spremembe vida (npr. dvojni ali zamagljen vid), izguba sluha ali zvonjenje v ušesih, izguba vonja, glavoboli, ki se sčasoma poslabšajo, izguba spomina, epileptični krči, šibkost v rokah ali nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

## **3. Majhen odmerek nomegestrolacetata (2,5 mg) – v kombinaciji z estradiolom:**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila:**

#### **4.3 Kontraindikacije**

Posodobiti je treba kontraindikacijo, kot sledi:



- **Meningiom ali meningiom v anamnezi.**

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Posodobiti je treba opozorilo, kot sledi:*

##### **Meningiom:**

***V povezavi z uporabo nomegestrolacetata, zlasti pri velikih odmerkih in daljšem času uporabe (nekaj let), so poročali o pojavu meningioma (posameznih ali več). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningioma v skladu s klinično prakso. Če je bolniku diagnosticiran meningiom, je treba kot previdnostni ukrep prekiniti vsako zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo nomegestrolacetat.***

***Obstajajo dokazi, da se lahko tveganje za meningiom po prekinitvi zdravljenja z nomegestrolacetatom zmanjša.***

#### **Navodilo za uporabo**

**2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> X**

**Ne <vzemite> <uporabite> X:**

*Besedilo je treba posodobiti, kot sledi:*

***- Če imate meningiom ali so vam kdaj diagnosticirali meningiom (običajno benigni tumor v plasti tkiva med možgani in lobanjo).***

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

*Opozorila in previdnostne ukrepe je treba posodobiti, kot sledi:*

***Uporaba nomegestrolacetata je bila povezana z razvojem običajno benignega tumorja v plasti tkiva med možgani in lobanjo (meningioma). Tveganje se še posebej poveča, če zdravilo uporabljate v velikih odmerkih dalj časa (več let). Če vam diagnosticirajo meningiom, vas bo zdravnik prenehal zdraviti z zdravilom <Izmišljeno ime> (glejte poglavje »Ne jemljite...«). Če opazite kakršne koli simptome, kot so spremembe vida (npr. dvojni ali zamegljen vid), izguba sluha ali zvonjenje v ušesih, izguba vonja, glavobole, ki se s časom poslabšajo, izguba spomina, epileptične krče, šibkost v rokah ali nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.***