

**Příloha I**  
**Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni**

**Léčivé přípravky obsahující nomegestrol registrované na vnitrostátní úrovni**

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Belgie	Ceres Pharma Nv	Nogest	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Belgie	Stragen Nordic A/S	Nomegestrol Stragen	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Belgie	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Belgie	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet   Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Arrow Generiques	Nomegestrol Arrow	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Biogaran	Nomegestrol Biogaran	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Nomegestrol Eg	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Nomegestrol Mylan	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Sandoz	Nomegestrol Sandoz	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet   Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	tableta	perorální podání
Itálie	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Itálie	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet   Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	tableta	perorální podání
Lucembursko	Ceres Pharma Nv	Nogest	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Lucembursko	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Lucembursko	Theramex Ireland Limited	Naemis	Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet   Nomegestrol Acetate 3.75mg Tablet, Estradiol Hemihydrate 1.55mg Tablet	tableta	perorální podání
Polsko	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Portugalsko	Theramex Ireland Limited	Lutenyl	Nomegestrol Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání

**Léčivé přípravky obsahující chlormadinon registrované na vnitrostátní úrovni**

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Dermapharm Gmbh	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rakousko	Gedeon Richter Plc.	Balanca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rakousko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rakousko	Gynial Gmbh	Bilinda Gynial	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rakousko	Kwizda Pharma Gmbh	Delia	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	Ceres Pharma Nv	Helen	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	Gedeon Richter Plc.	Bellina	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Belgie	S.A. Meda Pharma N.V.	Orchidea	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Bulharsko	Gedeon Richter Plc.	Белара 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg, Ethinylestradiol 0.03mg   Lactose Monohydrate 94.44mg	potahovaná tableta	perorální podání
Chorvatsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Chorvatsko	Mibe Pharmaceuticals D.O.O.	Estal	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Česká republika	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Česká republika	Exeltis Czech S.R.O.	Lydely	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Česká republika	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Česká republika	Heaton K.S.	Flaya	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 30µg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Česká republika	Stada Arzneimittel Ag	Bonissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Estonsko	Uab Exeltis Baltics	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol Ph. Eur. 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Gedeon Richter Plc.	Belaracontinú	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Chlormadinone Mylan	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Chlormadinone Mylan	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Sandoz	Chlormadinone Sandoz	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Sandoz	Chlormadinone Sandoz	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Sanofi-Aventis France	Luteran	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Sanofi-Aventis France	Luteran	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Teva Santé	Chlormadinone Teva	Chlormadinone Acetate 10mg Tablet	tableta	perorální podání
Francie	Teva Santé	Chlormadinone Teva	Chlormadinone Acetate 5mg Tablet	tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Německo	Acis Arzneimittel Gmbh	Madinance	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Aliud Pharma Gmbh	Bonita	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Lilia	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Besins Healthcare Germany Gmbh	Minette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Balanca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Belara 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Chariva	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Chariva 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Ethinylestradiol/Chlor madinonacetat 21+7 Richter	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 94.44mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Ethinylestradiol/Chlor madinonacetat Richter	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Neo-Eunomin	Chlormadinone Acetate 1mg Tablet, Ethinylestradiol 0.05mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Gedeon Richter Plc.	Neo-Eunomin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.05mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Hexal Ag	Mona	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Německo	Hormosan Pharma Gmbh	Solera	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Chlormadinon Jenapharm	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet	tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Enriqa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Bellissima	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Meda Pharma Gmbh & Co. Kg	Bellissima 21+7	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Mibe Gmbh Arzneimittel	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Mylan Germany Gmbh	Lisette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Puren Pharma Gmbh & Co. Kg	Angiletta	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Stadapharm Gmbh	Pink Luna	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Zentiva Pharma Gmbh	Chloee	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Řecko	Elpen Pharmaceutical Co. Inc.	Labous	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Maďarsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Itálie	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Itálie	Gedeon Richter Plc.	Lybella	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Itálie	Mylan S.P.A.	Mytulip	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Itálie	Sandoz S.P.A.	Eve	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Lotyšsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Lotyšsko	Uab Exeltis Baltics	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol Ph. Eur. 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Litva	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 30µg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Lucembursko	Ceres Pharma Nv	Helen	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Lucembursko	Gedeon Richter Plc.	Bellina	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Lucembursko	Meda Pharma GmbH & Co. Kg	Bellissima	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Actavis Group Ptc Ehf.	Angiletta	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Exeltis Poland Sp. Z O.O.	Clormetin	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Gedeon Richter Polska Sp. Z. O.O.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Madinette	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Symphar Sp. Z O.O.	Symbella	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Portugalsko	Gedeon Richter Plc.	Chariva	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	Gedeon Richter Plc.	Libeli	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	Itf Farmahealth, Produtos Farmacêuticos, Lda	Clarissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Portugalsko	Laboratorios León Farma, S.A.	Bonae	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rumunsko	Gedeon Richter România S.A.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Rumunsko	Gedeon Richter România S.A.	Belara Continu	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.32mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Slovensko	Exeltis Slovakia	Lydely	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Slovensko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Slovensko	Stada Arzneimittel Ag	Belissa	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Slovinsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Aristo Pharma Iberia, S.L.	Clormadinona/Etinilestradiol Aristo	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Brill Pharma, S.L.	Elynor	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Gedeon Richter Plc.	Balianca	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Gedeon Richter Plc.	Balianca Diario	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Španělsko	Gedeon Richter Plc.	Belara	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Gedeon Richter Plc.	Belara Diario	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet   Lactose Monohydrate 97.3mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Laboratorio Stada, S.L.	Clormadinona/Etinilest radiol Stadafarma	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Laboratorio Stada, S.L.	Etinilestradiol/Clormad inona Stada	Chlormadinone Acetate 2mg Tablet, Ethinylestradiol 0.03mg Tablet	potahovaná tableta	perorální podání

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Nomegestrol acetát (NOMAC) a chlormadinon acetát (CMA) jsou deriváty progestinu s antigonadotropními účinky. Oba progestiny mají další antiestrogenní, ale také antiandrogenní aktivitu. Bylo prokázáno, že jejich antiandrogenní aktivita je 30% (CMA) a 90% (NOMAC) v porovnání s cyproteron acetátem (CPA), který byl stanoven jako referenční antiandrogenní progestin se 100% antiandrogenní aktivitou u kastrovaných potkanů léčených androgenem (Kuhl 2005).

Schválené indikace nomegestrol acetátu a chlormadinon acetátu v monoterapii nebo v kombinaci s estradiolem nebo ethinylestradiolem se mezi různými silami a mezi jednotlivými zeměmi liší. Obecně jsou indikovány u gynekologických a menstruačních poruch, hormonální substituční terapie a v nižších dávkách jako hormonální antikoncepce.

Meningeom je vzácný mozkový nádor, který vyrůstá z obalů mozku. Ačkoli jsou meningeomy většinou benigní nádory, jejich umístění v intrakraniální oblasti může vést k závažným a potenciálně smrtelným následkům. U žen je přibližně dvakrát vyšší pravděpodobnost jejich vzniku než u mužů, což naznačuje, že v patofyziologii hrají roli pohlavní hormony.

Riziko vzniku meningeomu spojené s užíváním nomegestrol acetátu je známé od roku 2018. Toto riziko bylo poté projednáno během hodnocení PSUSA (PSUSA/00002181/201801), které se týkalo přípravků obsahujících nomegestrol v monoterapii, a bylo doplněno do informací o přípravku. V některých publikacích byly mezitím hlášeny případy regrese meningeomu po ukončení léčby nomegestrolem, což naznačuje hormonální/progestinovou roli léčivého přípravku při růstu těchto nádorů. Kromě toho bylo riziko diskutováno během hodnocení nomegestrolu v kombinaci s estradiolem (PSUSA/00002182/201801) v rámci PSUSA, což vedlo ke změnám v informacích o přípravku s cílem doporučit pečlivé monitorování meningeomů při použití těchto léčiv jako hormonální substituční terapie. Za účelem zohlednění tohoto rizika byly upraveny informace o přípravku Zoely.

U léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát byl v roce 2019 ve Francii pozorován nárůst hlášených případů meningeomu, přičemž na vnitrostátní úrovni byla zavedena další opatření k minimalizaci rizik, včetně úprav informací o přípravku u všech přípravků obsahujících chlormadinon 5 a 10 mg, aby se zohlednilo riziko vzniku meningeomu.

Za účelem dalšího objasnění vztahu mezi chlormadinon acetátem nebo nomegestrol acetátem a rizikem vzniku meningeomu provedla francouzská skupina EPI-PHARE dvě farmakoepidemiologické studie (Nguyen a kol. 2021) na základě údajů ze systému SNDS (Système national des données de santé – Francouzský národní systém zdravotních údajů). Výsledky naznačují zvýšené riziko vzniku meningeomu v závislosti na dávce a délce léčby nomegestrol acetátem nebo chlormadinon acetátem.

Dne 22. září 2021 proto příslušný francouzský vnitrostátní orgán (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) na základě farmakovigilančních údajů zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících nomegestrol acetát a přípravků obsahujících chlormadinon acetát a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena, nebo zrušena.

Výbor PRAC dne 7. července 2022 přijal doporučení, které následně posoudil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

## **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Účinnost chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, rovněž v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiolem, v jejich schválených indikacích byla v době registrace hodnocena v centrálních a vnitrostátních postupech registrace a považuje se za prokázanou.

Dvě nedávné kohortové studie, které provedli Nguyen a kol. (2021), jejichž cílem bylo vyhodnotit skutečný dopad dlouhodobého užívání CMA nebo NOMAC na riziko vzniku meningeomu u žen, doplňují k současným poznatkům dobře definované, strukturované a dlouhodobé údaje založené na administrativních zdravotních údajích ze systému SNDS (Système National des Données de Santé), který pokrývá přibližně 99 % francouzské populace. Výsledky ukázaly zvýšené riziko vzniku intrakraniálního meningeomu po expozici CMA nebo NOMAC s vysokou kumulativní dávkou a delší dobou expozice, s potenciálním poklesem po vysazení CMA nebo NOMAC. Síla spojitosti, silné účinky závislé na dávce a snížení rizika pozorované po přerušení léčby v délce nejméně jednoho roku podporují souvislost mezi expozicí CMA/NOMAC a zvýšeným rizikem vzniku meningeomů.

Analýza případů po uvedení přípravku na trh poukazuje také na zvýšené riziko vzniku meningeomu při dlouhodobém užívání přípravků s vysokou dávkou (CMA 5–10 mg a NOMAC 3,75–5 mg) u různých indikací. V případě CMA se většina hlášených případů týká použití přípravku v indikaci endometriózy. V případě NOMAC byl nejvyšší počet případů hlášen v souvislosti s používáním mimo schválené indikace (antikoncepce a endometrióza), po nichž následovala hlášení související se schválenou léčbou děložního leiomyomu a silného menstruačního krvácení.

Analýza případů meningeomu hlášených v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími CMA nebo NOMAC provedená v systému EudraVigilance navíc zjistila 359 kazuistik u přípravků obsahujících CMA a 461 kazuistik u přípravků obsahujících NOMAC, téměř všechny u žen, přičemž většina z nich byla ve věku od 40 do 60 let. Hlášené případy pocházely převážně z Francie a v roce 2019 došlo k prudkému nárůstu jejich počtu. Bylo získáno pouze několik kazuistik u kombinovaných přípravků s nízkou dávkou NOMAC, jako je přípravek Zoely.

### **Přípravky obsahující nízkou dávkou CMA (1–2 mg) nebo nízkou dávkou NOMAC (2,5 mg)**

Riziko vzniku meningeomu při užívání CMA nebo NOMAC bylo rozpoznáno již dříve a v současné době se odráží v informacích o přípravku následujícím způsobem:

- Přípravky obsahující v monoterapii CMA v nízké dávce: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze.
- Kombinované přípravky obsahující nízké dávky NOMAC: kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění na riziko vzniku meningeomu.

Ačkoli v rámci přezkumu nebylo možné identifikovat žádné zvýšené riziko konkrétně v souvislosti s používáním přípravků s nízkou dávkou, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě, a proto se riziko vzniku meningeomu spojené s přípravky s nízkou dávkou považuje za potenciálně významné riziko. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou, výbor PRAC usoudil, že by se upozornění na toto riziko mělo odrazit v informacích o přípravku pro přípravky obsahující nízké dávky CMA (1–2 mg) nebo NOMAC (2,5 mg) a že by použití těchto přípravků mělo být kontraindikováno u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze. Je třeba poznamenat, že u některých přípravků, např. přípravku Zoely, již byly v informacích o přípravku kontraindikace a upozornění týkající se rizika vzniku meningeomu zohledněny, výbor PRAC nicméně doporučil další změny dříve schváleného znění, aby odráželo současné znalosti a bylo v souladu s příslušnou třídou. U přípravků obsahujících CMA nebo NOMAC v nízké dávce by měl být navíc zaveden cílený kontrolní dotazník (pokud ještě není stanoven) pro případy meningeomů s cílem zajistit vysoce kvalitní hlášení a usnadnit posouzení

příčinné souvislosti v budoucnosti. Výbor PRAC odsouhlasil klíčové prvky tohoto cíleného kontrolního dotazníku.

### **Přípravky obsahující vysokou dávku CMA (5–10 mg) nebo vysokou dávku NOMAC (3,75–5 mg)**

Ačkoli byl meningeom hlášen pouze jako vzácná příhoda u přípravků obsahujících CMA, příčinná souvislost mezi meningeomem a přípravky obsahujícími vysokou dávku CMA nebo vysokou dávku NOMAC se považuje za prokázanou. Na základě toho se má za to, že poměr přínosů a rizik by měl být u možností léčby přípravky s vysokým obsahem dávky zohledněn s omezením na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné, a léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Kromě toho by měla být do informací o přípravku přidána kontraindikace u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze a upozornění, že je třeba sledovat příznaky meningeomu a že by v případě diagnostikovaného meningeomu měla být léčba ukončena. Výbor PRAC navíc doporučil, aby informace o výsledcích dvou epidemiologických studií provedených skupinou Nguyen a kol. byly zohledněny v informacích o přípravku.

Během tohoto přezkoumání výbor PRAC zvážil potřebu doporučit vyšetření magnetickou rezonancí u pacientů před léčbou CMA nebo NOMAC a pravidelně v jejím průběhu. Vzhledem k zátěži pro jednotlivé pacienty a velmi vysokému počtu magnetických rezonancí, které je třeba provést k diagnostikování jediného případu meningeomu u pacienta bez příznaků z důvodu nízké incidence meningeomu při použití CMA/NOMAC, však výbor PRAC usoudil, že toto opatření by nebylo přiměřené.

S ohledem na zjištění studií, které provedli Nguyen a kol., je třeba zdravotnickým pracovníkům připomenout varování a kontraindikace týkající se rizika vzniku meningeomu u všech přípravků prostřednictvím informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky a informovat je o nových omezeních týkajících se používání přípravků obsahujících vysoké dávky CMA nebo NOMAC. Informační dopisy pro zdravotnické pracovníky mají společně distribuovat držitelé rozhodnutí o registraci v každém členském státě. Tyto informační dopisy by měly být distribuovány endokrinologům, gynekologům, praktickým lékařům, učeným společnostem a všem dalším relevantním cílovým skupinám, které budou dále definovány na vnitrostátní úrovni.

Výbor PRAC zvážil potřebu dalších činností v oblasti farmakovigilance s cílem vyhodnotit účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a byl toho názoru, že všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli analyzovat chování předepisujících lékařů a jejich informovanost a vyhodnotit účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro všechny přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o riziku vzniku meningeomu během nebo po použití léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát a to buď samostatně, nebo v kombinaci, zejména epidemiologické studie včetně studií francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM), jakož i kazuistiky po uvedení přípravku na trh a údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci.
- Výbor PRAC na základě údajů dospěl k závěru, že absolutní riziko vzniku meningeomu způsobené léčbou přípravky obsahujícími chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát zůstává nízké. Riziko se však zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami a délkou léčby chlormadinonem nebo nomegestrol acetátem. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že riziko vzniku meningeomu se může po ukončení léčby snížit.

- Výbor PRAC proto doporučil, aby léčba přípravky obsahujícími vysoké dávky chlormadinon acetátu (5–10 mg) nebo nomegestrol acetátu (3,75–5 mg) byla omezena na situace, kdy se alternativní léčba nebo intervence považují za nevhodné. Léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání. Výbor navíc doporučil, aby tyto přípravky s vysokými dávkami byly kontraindikovány u pacientů s meningeomem nebo s meningeomem v anamnéze.
- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že ačkoli nebylo specificky identifikováno zvýšené riziko vzniku meningeomu po užívání léčivých přípravků obsahujících chlormadinon acetát nebo nomegestrol acetát v nízké dávce, a to ani samostatně, ani v kombinaci, je třeba poznamenat, že existují situace, kdy mohou být pacienti přípravkům s nízkou dávkou vystaveni dlouhodobě. Vzhledem k tomu, že se riziko zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami chlormadinon acetátu nebo nomegestrol acetátu, výbor doporučil, aby u pacientů s meningeomem nebo meningeomem v anamnéze byly rovněž kontraindikovány přípravky obsahující chlormadinon acetát (1–2 mg) nebo nomegestrol acetát (2,5 mg) v nízké dávce.
- Výbor doporučil další aktualizace informací o přípravku pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát tak, aby odrážely současné znalosti o riziku vzniku meningeomu.
- Výbor doporučil, aby všichni držitelé rozhodnutí o registraci vyhodnotili účinnost nově zavedených opatření pro minimalizaci rizik v nadcházejících zprávách PSUR pro příslušné léčivé látky.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a pro přípravky obsahující nomegestrol acetát zůstává příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Bude distribuován informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat je o výše uvedených doporučeních.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující chlormadinon acetát a přípravky obsahující nomegestrol acetát.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující nomegestrol a léčivé přípravky obsahující chlormadinon.

### **Příloha III**

#### **Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací**

*Poznámka:*

Odpovídající části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku má být následně aktualizována kompetentními úřady členské země a ve spolupráci s referenčním členským státem pro léčivé přípravky schválené podle Kapitoly 4 nadpisu III směrnice 2001/83/EC.

## Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

U příslušných přípravků v příloze I stanoviska CHMP se stávající informace o přípravku změny (vlození, nahrazení nebo vypuštění textu, podle potřeby), aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže:

### ▪ **Přípravky obsahující vysoké dávky chlormadinon-acetátu (5-10 mg) a nomegestrol-acetátu (3,75-5 mg)**

#### **1. Léčivé přípravky s vysokou dávkou chlormadinon-acetátu (5-10 mg) a nomegestrol-acetátu (3,75-5 mg) - monoterapie:**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

##### **4.1 Terapeutické indikace**

*Tento bod má obsahovat:*

**Použití [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] ve výše uvedených indikacích je omezeno na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné.**

##### **4.2 Dávkování a způsob podání**

*Dávkování má být revidováno následovně:*

**Léčba přípravkem s [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem] má být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu trvání.**

##### **4.3 Kontraindikace**

*Kontraindikace mají být revidovány následovně:*

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

##### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*Upozornění má být doplněno následovně:*

###### **Meningeom:**

**Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující [chlormadinon-acetát/nomegestrol-acetát] musí být preventivně ukončena.**

**Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem].**

##### **4.8 Nežádoucí účinky**

*Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:*

**TOS Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené: meningeom** frekvence „vzácné“.

##### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Má být přidáno následující znění:

### **Meningeom**

**Na základě výsledků z francouzské epidemiologické kohortové studie byla pozorována kumulativní na dávce závislá souvislost mezi [chlormadinon-acetátem/nomegestrol-acetátem] a meningeomem. Tato studie byla založena na údajích francouzské zdravotní pojišťovny (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahrnovala populaci [chlormadinon-acetát: 828 499 / nomegestrol-acetát: 1 060 779] žen užívajících [2-10 mg chlormadinon-acetátu/3,75-5 mg nomegestrol-acetátu] tablety. Incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií byla srovnávána mezi ženami vystavenými [chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka >0,36 g)/nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka >0,15 g)] a ženami, které byly velmi mírně vystaveny [chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka ≤0,36 g)/ nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka ≤0,15 g)]. Byl pozorován kumulativní vztah dávka-odpověď.**

[pro chlormadinon-acetát]

<b>Kumulativní dávka chlormadinon-acetátu</b>	<b>Incidence (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mírná expozice (≤0,36 g)</b>	<b>6,8/100 000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expozice &gt; 0,36 g</b>	<b>18,5/100 000</b>	<b>4,4 [3,4-5,8]</b>
<b>1,44 až 2,88 g</b>	<b>11,3/100 000</b>	<b>2,6 [1,4-4,7]</b>
<b>2,88 až 5,76 g</b>	<b>12,4/100 000</b>	<b>2,5 [1,5-4,2]</b>
<b>5,76 až 8,64 g</b>	<b>23,9/100 000</b>	<b>3,8 [2,3-6,2]</b>
<b>Více než 8,64 g</b>	<b>47,0/100 000</b>	<b>6,6 [4,8-9,2]</b>

<sup>a</sup> Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

**Kumulativní dávka například 1,44 g může odpovídat přibližně 5 měsícům léčby 10 mg/den.**

[pro nomegestrol-aceát]

<b>Kumulativní dávka nomegestrol-acetátu</b>	<b>Incidence (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mírná expozice (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100 000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expozice &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>Více než 6 g</b>	<b>91,5/100 000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

[Vysoká dávka nomegestrol-acetátu 5 mg – monoterapie]:

**Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 18 měsícům léčby s 5 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.**

[Vysoká dávka nomegestrol-acetátu 3,75 mg – monoterapie]:

**Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 23 měsícům léčby s 3,75 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.**

## **Příbalová informace**

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

*Má být přidáno následující znění:*

**- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).**

## **Upozornění a opatření**

*Má být přidáno následující znění:*

**Užívání [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.**

## **4. Možné nežádoucí účinky**

*Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:*

**Užívání [chlormadinon-acetátu/nomegestrol-acetátu] bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu), zejména při vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let) s frekvencí vzácné (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).**

### **2. Vysoká dávka nomegestrol-acetátu (3,75 mg) – v kombinaci s estradiolem:**

## **Souhrn údajů o přípravku**

### **4.1 Terapeutické indikace**

*Tento bod má být revidován následovně:*

**Použití nomegestrol-acetátu v kombinaci s estradiolem ve výše uvedených indikacích je omezeno na situace, kdy jsou jiné intervence považovány za nevhodné.**

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

*Dávkování má být revidováno následovně:*

**Léčba má být omezena na nejnižší účinnou dávku a nejkratší dobu.**

### **4.3 Kontraindikace**

*Kontraindikace mají být revidovány následovně:*

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Varování má být revidováno takto:

##### **Meningeom:**

**Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním nomegestrol-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, musí být jako preventivní opatření ukončena jakákoli léčba obsahující nomegestrol-acetát. Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby nomegestrol-acetátem.**

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky mají být revidovány následovně:

**TOS Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené:** meningeom, frekvence „vzácné“.

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Má být přidáno následující znění:

##### **Meningeom**

**Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortové studie byla pozorována kumulativní závislost mezi nomegestrol-acetátem a meningeomem v závislosti na dávce. Tato studie byla založena na údajích francouzské zdravotní pojišťovny (SNDS – Système National des Données de Santé) a zahrnovala populaci 1 060 779 žen užívajících 3,75-5mg tablety nomegestrol-acetátu. Incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií byla srovnávána mezi ženami vystavenými nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka >0,15 g) a ženami, které byly nomegestrol-acetátu vystaveny velmi mírně (kumulativní dávka ≤0,15 g). Byl pozorován kumulativní vztah dávka-odpověď.**

<b>Kumulativní dávka nomegestrol-acetátu</b>	<b>Incidence (pacientoroky)</b>	<b>HRadj. (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Mírná expozice (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100 000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expozice &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>Více než 6 g</b>	<b>91,5/100 000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup>**Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.**

**Kumulativní dávka 1,2 g může například odpovídat 23 měsícům léčby s 3,75 mg/den po dobu 14 dnů každý měsíc.**

#### **Příbalová informace**

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>  
<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

*Má být přidáno následující znění:*

**- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).**

#### **Upozornění a opatření**

*Má být přidáno následující znění:*

**Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.**

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

*Nežádoucí účinky mají být přidány nebo upraveny následovně:*

**Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu), zejména při vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let) s frekvencí vzácné (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).**

- Přípravky s nízkou dávkou chlormadinon-acetátu (1-2 mg) a nomegestrol-acetátu (2,5 mg)

**1. Nízká dávka chlormadinon-acetátu (2 mg) – monoterapie:**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.3 Kontraindikace**

*Kontraindikace mají být revidovány následovně:*

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:*

##### **Meningeom:**

**Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena.**

*Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.*

### **Příbalová informace**

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

*Má být přidáno následující znění:*

**- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).**

### **Upozornění a opatření**

*Má být přidáno následující znění:*

***Užívání chlormadinon-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.***

**2. Nízká dávka chlormadinon-acetátu (1 a 2 mg) – v kombinaci s ethinylestradiolem:**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.3 Kontraindikace**

*Kontraindikace mají být revidovány následovně:*

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:*

##### **Meningeom:**

***Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena.***

***Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.***

### **Příbalová informace**

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

Má být přidáno následující znění:

**- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).**

#### **Upozornění a opatření**

Má být přidáno následující znění:

**Užívání chlormadinon-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojité vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.**

### **3. Nízká dávka nomegestrol-acetátu (2,5 mg) – v kombinaci s estradiolem:**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.3 Kontraindikace**

Kontraindikace mají být revidovány následovně:

- **Meningeom nebo meningeom v anamnéze.**

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Bod má být doplněný nebo revidovaný následovně:

##### **Meningeom:**

**Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním nomegestrol-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující nomegestrol-acetát musí být preventivně ukončena.**

**Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby nomegestrol-acetátem.**

#### **Příbalová informace**

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat> <Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X:**

Má být přidáno následující znění:

**- Jestliže máte meningeom nebo Vám byl někdy diagnostikován meningeom (obvykle nezhoubný nádor vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou).**

#### **Upozornění a opatření**

*Má být přidáno následující znění:*

***Užívání nomegestrol-acetátu bylo spojeno se vznikem obvykle nezhoubného nádoru vrstvy tkáně mezi mozkem a lebkou (meningeomu). Riziko se zvyšuje zejména při užívání vysokých dávek po delší dobu (několik měsíců až let). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař ukončí léčbu přípravkem <název přípravku> (viz bod „Neužívejte...“). Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky, jako jsou změny vidění (např. dvojitě vidění nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu nebo ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se časem zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost paží nebo nohou, musíte ihned informovat svého lékaře.***

**Příloha IV**  
**Podmínky registrací**

Držitelé rozhodnutí o registraci splní níže uvedené podmínky ve stanovených lhůtách a příslušné orgány zajistí splnění tohoto:

<b>Podmínky</b>	<b>Datum</b>
<p><u>Přípravky obsahující nomegestrol acetát v nízké dávce (2,5 mg) nebo chlormadinon acetát v nízké dávce (1–2 mg)</u></p> <p>V případě přípravků obsahujících nízké dávky nomegestrol acetátu nebo chlormadinon acetátu by měl každý držitel rozhodnutí o registraci zavést cílené kontrolní dotazníky (pokud dosud nebyly stanoveny) obsahující odsouhlasené klíčové prvky za účelem další charakterizace významného potenciálního rizika vzniku meningeomu.</p>	<p>Počínaje datem oznámení rozhodnutí Komise</p>
<p><u>Všechny přípravky obsahující nomegestrol acetát nebo chlormadinon acetát</u></p> <p>Každý držitel rozhodnutí o registraci by měl uplatňovat systém řízení rizik popsany v plánu řízení rizik (pokud je již zaveden), který bude předložen příslušným vnitrostátním orgánům k posouzení.</p> <p>Plán řízení rizik by měl odrážet odsouhlasená další opatření k minimalizaci rizik s cílem řešit významné identifikované/potenciální riziko vzniku meningeomu.</p>	<p>Do 6 měsíců od rozhodnutí Komise</p>