

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Anmärkning:

Denna produktinformation är resultatet av det hänskjutningsförfarande som detta kommissionsbeslut avser.

Produktinformationen kan senare uppdateras av medlemsstaternas behöriga myndigheter, i samarbete med referensmedlemsstaten, beroende på vad som är lämpligt, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4 i punkt III i direktiv 2001/83/EG.

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

För relevanta produkter i bilaga I av CHMP:s yttrande ska den befintliga produktinformationen ändras (införande, ersättning eller strykning av texten, beroende på vad som är lämpligt) för att återspegla den överenskomna formuleringen enligt nedan:

▪ **Högdos CMA (5-10 mg) och NOMAC (3,75-5 mg) läkemedel**

1. Högdos CMA (5-10 mg) och NOMAC (3,75 – 5 mg) läkemedel - monoterapi:

Produktresumé

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta avsnitt bör innehålla:

Användning av [CMA/NOMAC] i de ovannämnda indikationerna är begränsad till de situationer där andra interventioner anses olämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen bör revideras enligt följande:

Behandling med [CMA/NOMAC] bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortaste varaktighet.

4.3 Kontraindikationer

Följande kontraindikationer bör ses över enligt följande:

- **Meningiom eller historia av meningiom.**

4.4 Varningar och försiktighet

En varning bör läggas till enligt följande:

Meningiom:

Förekomsten av meningiom (enkla och multipla) har rapporterats i samband med användning av [CMA/NOMAC], särskilt vid höga doser och under lång tid (flera månader till år). Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling som innehåller [CMA/NOMAC] avbrytas, som en försiktighetsåtgärd.

Det finns vissa bevis för att risken för meningiom kan minska efter att behandlingen avbrutits av [CMA/NOMAC].

4.8 Biverkningar

Följande biverkning bör läggas till eller revideras enligt följande:

SOC Neoplasmer benigna, maligna och ospecificerade: meningiom frekvens "sällsynta".

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Följande formulering bör läggas till:

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett kumulativt dosberoende samband mellan [CMA/NOMAC] och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukförsäkringen (SNDS – Système National des Données de Santé) och inkluderade en population av [CMA: 828 499/NOMAC: 1 060 779] kvinnor som använde [2-10 mg klormadinonacetat/3,75-5 mg nomegestrolacetat] tabletter. Incidensen av meningiom som behandlats med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor som exponerats för [klormadinonacetat (kumulativ dos >0,36 g)/nomegestrolacetat (kumulativ dos >0,15 g)] och kvinnor som exponerades mycket lite för [klormadinonacetat (kumulativ dos) ≤0,36 g)/nomegestrolacetat (kumulativ dos ≤0,15 g)]. Ett kumulativt dos-responssamband observerades.

[för CMA]

Kumulativ dos av klormadinonacetat	Incidensfrekvens (i patientår)	Justerad riskkvot (95 % KI)^a
Något exponerad (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Exponerats för >0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 to 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 to 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 to 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Mer än 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a **Justerad riskkvot baserat på ålder; kumulativ dos och ålder betraktas som tidsberoende variabler**

En kumulativ dos på t.ex. 1,44 g kan motsvara cirka 5 månaders behandling med 10 mg/dag.

[för NOMAC]

Kumulativ dos av nomegestrolacetat	Incidensfrekvens (i patientår)	Justerad riskkvot (95 % KI)^a
Något exponerad (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exponerats för > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 to 3.6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 to 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
More than 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a **Justerad riskkvot baserat på ålder; kumulativ dos och ålder betraktas som tidsberoende variabler**

[Hög dos NOMAC 5 mg- monoterapi:

En kumulativ dos på t.ex. 1,2 g kan motsvara 18 månaders behandling med 5 mg/dag under 14 dagar varje månad.

[Hög dos NOMAC 3,75 mg- monoterapi]:

En kumulativ dos på t.ex. 1,2 g kan motsvara 23 månaders behandling med 3,75 mg/dag under 14 dagar varje månad

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X:

Följande formulering bör läggas till:

- Om du har meningiom eller har fått diagnosen meningiom (en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen).

Varningar och försiktighet

Följande formulering bör läggas till:

Användning av [klormadinonacetat/nomegestrolacetat] har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder den under längre tid (flera månader till år). Om du får diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> (se avsnittet "Ta inte..."). Tala omedelbart med läkare om du märker några symtom som förändringar i synen (t.ex. att se dubbelt eller suddigt), hörselnedsättning eller ringningar i öronen, förlust av lukt, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper, svaghet i armar eller ben.

4: Eventuella biverkningar

Följande biverkning bör läggas till eller revideras enligt följande:

Användning av [klormadinonacetat/nomegestrolacetat] har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom), särskilt vid höga doser och under lång tid (flera månader till år) med frekvensen sällsynta (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

2. Hög dos NOMAC (3,75 mg) – I combination med estradiol:

Produktresumé

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta avsnitt bör revideras enligt följande:

Användningen av nomegestrolacetat i kombination med estradiol vid de ovan nämnda indikationerna är begränsad till de situationer där andra interventioner anses olämpliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringen bör revideras enligt följande:

Behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortaste varaktighet.

4.3 Kontraindikationer

Följande kontraindikation bör revideras enligt följande:

- **Meningiom eller en historia av meningiom.**

4.4 Varningar och försiktighet

En varning bör revideras enligt följande:

Meningiom:

Förekomsten av meningiom (enkla och multipla) har rapporterats i samband med användning av nomegestrolacetat, särskilt vid höga doser och under lång tid (flera månader till år). Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient får diagnosen meningiom måste all behandling som innehåller nomegestrolacetat avbrytas, som en försiktighetsåtgärd. Det finns vissa bevis för att risken för meningiom kan minska efter avslutad behandling med nomegestrolacetat.

4.8 Biverkningar

Följande biverkning bör revideras enligt följande:

SOC Neoplasmer benigna, maligna och ospecificerade: meningiom, frekvens "sällsynta".

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Följande formulering bör läggas till:

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett kumulativt dosberoende samband mellan nomegestrolacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukförsäkringen (SNDS – Système National des Données de Santé) och inkluderade en population på 1 060 779 kvinnor som använde 3,75 – 5 mg nomegestrolacetat tabletter. Incidensen av meningiom som behandlats med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor som exponerats för nomegestrolacetat (kumulativ dos >0,15 g) och kvinnor som exponerades mycket lite för nomegestrolacetat (kumulativ dos ≤0,15 g). Ett kumulativt dos-responssamband observerades.

Kumulativ dos av nomegestrolacetat	Incidensfrekvens (i patientår)	Justerad riskkvot (95 % KI) ^a
Något exponerad (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exponerats för > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 to 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 to 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Mer än 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Justerad riskkvot baserat på ålder; kumulativ dos och ålder betraktas som tidsberoende variabler

En kumulativ dos på t.ex. 1,2 g kan motsvara 23 månaders behandling med 3,75 mg/dag under 14 dagar varje månad.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <använd> inte X:

Följande formulering bör revideras:

- Om du har meningiom eller har fått diagnosen meningiom (en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen).

Varningar och försiktighet

Följande formulering bör revideras:

Användning av nomegestrolacetat har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder den under längre tid (flera månader till år). Om du får diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> (se avsnittet "Ta inte..."). Tala omedelbart med läkare om du märker några symtom som förändringar i synen (t.ex. att se dubbelt eller suddigt), hörselnedsättning eller ringningar i öronen, förlust av lukt, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper, svaghet i armar eller ben.

4: Eventuella biverkningar

Följande biverkning bör läggas till eller revideras enligt följande:

Användning av nomegestrolacetat har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom), särskilt vid höga doser och under lång tid (flera månader till år) med frekvensen sällsynta (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

▪ Lågdos CMA (1-2 mg) och NOMAC (2,5 mg) läkemedel

1. Låg dos CMA (2 mg) monoterapi:

Produktresumé

4.3 kontraindikationer

Följande kontraindikation bör införas eller revideras enligt följande:

- **Meningiom eller historia av meningiom.**

4.4 Varningar och försiktighet

Följande stycke bör infogas eller revideras enligt följande:

Meningiom:

Förekomsten av meningiom (enkla och multipla) har rapporterats i samband med användning av klormadinonacetat, särskilt vid höga doser och under längre tid (flera år). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling som innehåller klormadinonacetat avbrytas, som en försiktighetsåtgärd.

Det finns vissa tecken på att risken för meningiom kan minska efter att behandlingen med klormadinonacetat avbrutits.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X:

Följande formulering bör läggas till eller revideras enligt följande:

- Om du har meningiom eller någonsin har fått diagnosen meningiom (en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen).

Varning och försiktighet

Följande formulering bör läggas till:

Användning av klormadinonacetat har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder den i höga doser under längre tid (flera år). Om du får diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> (se avsnittet "Ta inte..."). Tala omedelbart med läkare om du märker några symtom som förändringar i synen (t.ex. att se dubbelt eller suddigt), hörselnedsättning eller ringningar i öronen, förlust av lukt, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper, svaghet i armar eller ben.

2. Låg dos CMA (1 och 2 mg) - i combination med etinylestradiol:

Produktresumé

4.3 Kontraindikationer

Följande mening ska infogas:

- **Meningiom eller historia av meningiom.**

4.4 Varningar och försiktighet

En varning bör läggas till enligt följande:

Meningiom:

Förekomsten av meningiom (enkla och multipla) har rapporterats i samband med användning av klormadinonacetat, särskilt vid höga doser och under längre tid (flera år). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient diagnostiseras med meningiom måste all behandling som innehåller klormadinonacetat avbrytas, som en försiktighetsåtgärd. Det finns vissa tecken på att risken för meningiom kan minska efter att behandlingen med klormadinonacetat avbrutits.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X:

Följande formulering bör läggas till::

- ***Om du har meningiom eller någonsin har fått diagnosen meningiom (en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen).***

Varningar och försiktighet

Följande formulering bör läggas till:

Användning av klormadinonacetat har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder den i höga doser under längre tid (flera år). Om du får diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> (se avsnittet "Ta inte..."). Tala omedelbart med läkare om du märker några symtom som förändringar i synen (t.ex. att se dubbelt eller suddigt), hörselnedsättning eller ringningar i öronen, förlust av lukt, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper, svaghet i armar eller ben.

3. Låg dos NOMAC (2,5 mg) - i kombination med estradiol:

Produktresumé:

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer bör uppdateras enligt följande:

- **Meningiom eller historia av meningiom.**

4.4 Varningar och försiktighet

Varningen bör uppdateras enligt följande:

Meningiom:

Förekomsten av meningiom (enkla och multipla) har rapporterats i samband med användning av nomegestrolacetat, särskilt vid höga doser och under lång tid (flera år).

Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på meningiom i enlighet med klinisk praxis. Om en patient får diagnosen meningiom måste all behandling som innehåller nomegestrolacetat avbrytas, som en försiktighetsåtgärd.

Det finns vissa bevis för att risken för meningiom kan minska efter avslutad behandling med nomegestrolacetat.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X:

Formuleringen bör revideras enligt följande:

- ***Om du har meningiom eller någonsin har fått diagnosen meningiom (en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen).***

Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet bör revideras enligt följande:

Användning av nomegestrolacetat har kopplats till utvecklingen av en allmänt godartad tumör i vävnadslagret mellan hjärnan och skallen (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder den i höga doser under längre tid (flera år). Om du får diagnosen meningiom kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> (se avsnittet "Ta inte..."). Tala omedelbart med läkare om du märker några symtom som förändringar i synen (t.ex. att se dubbelt eller suddigt), hörselnedsättning eller ringningar i öronen, förlust av lukt, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper, svaghet i armar eller ben.