



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. November 2022
EMA/874908/2022

Neue Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für Meningeome im Zusammenhang mit Nomegestrol oder Chlormadinon enthaltenden Arzneimitteln

Am 1. September 2022 befürwortete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), der zu dem Schluss kam, dass der Nutzen von Arzneimitteln, die Nomegestrol oder Chlormadinon enthalten, gegenüber den Risiken überwiegt, sofern neue Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für Meningeome ergriffen werden.

Ein Meningeom ist ein Tumor der das Gehirn und das Rückenmark bedeckenden Membranen. Es ist in der Regel gutartig und wird nicht als Krebs angesehen, aber aufgrund seiner Lage im und um das Gehirn und das Rückenmark können Meningeome in seltenen Fällen zu schweren Problemen führen.

Der CHMP empfahl, Arzneimittel, die hochdosiertes Nomegestrol (3,75 mg – 5 mg) oder hochdosiertes Chlormadinon (5 mg – 10 mg) enthalten, in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzestmögliche Dauer anzuwenden und nur dann, wenn andere Maßnahmen nicht geeignet sind. Darüber hinaus dürfen niedrig- und hochdosierte Nomegestrol- oder Chlormadinon enthaltende Arzneimittel nicht von Patienten angewendet werden, die an einem Meningeom leiden oder gelitten haben.

Der CHMP empfahl, die Anwendung der hochdosierten Arzneimittel zu beschränken und die Patienten auf Symptome eines Meningeoms zu überwachen, zu denen Sehstörungen, Hörverlust oder Ohrgeräusche, Verlust des Geruchssinns, Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle und Schwäche in Armen oder Beinen gehören können. Falls bei einem Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit diesen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden.

Die Produktinformation für hochdosierte Arzneimittel wird ebenfalls aktualisiert, um Meningeome als seltene Nebenwirkung aufzunehmen.

Die Empfehlungen sind das Ergebnis einer Überprüfung der verfügbaren Daten durch den PRAC, einschließlich Sicherheitsdaten nach der Markteinführung und Ergebnissen aus zwei aktuellen epidemiologischen Studien.^{1,2} Diese Daten zeigten, dass das Risiko für Meningeome mit zunehmender

¹ Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zuik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétat de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SND. EPI-PHARE, 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf

² Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zuräk M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétat de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS. EPI-PHARE, 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf



Dosis und Behandlungsdauer steigt. Der CHMP befürwortete die Beurteilung dieses Risikos durch den PRAC.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die zwischen dem 28. Oktober und dem 28. November 2022 EU-weit rechtsverbindliche Entscheidungen erließ.

Informationen für Patienten

- Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nomegestrol- oder Chlormadinon enthaltenden Arzneimitteln wurde über Meningeome berichtet.
- Dieses sehr geringe Risiko ist erhöht, wenn die Arzneimittel in hohen Dosen (3,75 mg bis 5 mg bei Nomegestrol und 5 mg bis 10 mg bei Chlormadinon) und über längere Zeiträume angewendet werden.
- Die EMA empfiehlt daher, diese Arzneimittel nur in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzestmögliche Dauer anzuwenden. Höhere Dosen (3,75 mg – 5 mg Nomegestrol und 5 mg – 10 mg Chlormadinon) sollten nur in Betracht gezogen werden, wenn andere Maßnahmen nicht möglich sind.
- Falls Sie ein Meningeom haben oder in der Vergangenheit hatten, sollten Sie keine Nomegestrol- oder Chlormadinon enthaltenden Arzneimittel anwenden oder ihnen verschrieben werden.
- Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine Veränderung des Sehvermögens (Doppeltsehen oder verschwommenes Sehen), ein Hörverlust oder Ohrgeräusche, ein Verlust des Geruchssinns, sich im Laufe der Zeit verschlimmernde Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle und Schwäche in Ihren Armen oder Beinen auftreten.
- Falls bei Ihnen während der Anwendung eines Nomegestrol- oder Chlormadinon-haltigen Arzneimittels ein Meningeom diagnostiziert wird, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit dem Arzneimittel beenden.
- Das Risiko für Meningeome kann nach Beendigung der Behandlung mit einem Nomegestrol- oder Chlormadinon-haltigen Arzneimittel abnehmen.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nomegestrol- oder Chlormadinon enthaltenden Arzneimitteln wurde über (einzelne und mehrfache) Meningeome berichtet, insbesondere bei hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum. Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis.
- Die Anwendung dieser Arzneimittel in hohen Dosen sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen andere Maßnahmen als unangemessen erachtet werden, und sie sollten in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzeste Dauer angewendet werden.
- Nomegestrol- oder Chlormadinon enthaltende Arzneimittel sind bei Patienten mit Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte kontraindiziert.
- Die Patienten sollten im Einklang mit der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Falls bei einem Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden.
- Die verfügbaren Daten legen nahe, dass das Risiko für Meningeome nach Absetzen der Behandlung mit dem Nomegestrol- oder Chlormadinon-haltigen Arzneimittel sinkt.

Es wurde ein „Rote-Hand-Brief“ (Direct Healthcare Professional Communication, DHCP) an Angehörige der Heilberufe geschickt, die das Arzneimittel verschreiben, ausgeben oder verabreichen. Der Rote-Hand-Brief wurde auch auf einer [speziellen Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Arzneimittel, die Nomegestrolacetat oder Chlormadinonacetat enthalten, sind als Tabletten zum Einnehmen erhältlich. Sie sind allein oder in Kombination mit Östrogenen zur Behandlung gynäkologischer Erkrankungen wie Amenorrhö (Ausbleiben der Menstruationsperiode) und anderen Menstruationsstörungen, Uterusblutungen, Endometriose (eine Erkrankung, bei der Gewebe, das der Gebärmutter Schleimhaut ähnlich ist, an anderer Stelle im Körper wächst), Brustempfindlichkeit und als Hormonersatztherapie oder Verhütungsmittel (Geburtenkontrolle) erhältlich.

Die Arzneimittel werden unter verschiedenen Handelsnamen in Verkehr gebracht, darunter Belara, Lutenyl, Luteran, Naemis und Zoely sowie als Generika. Mit Ausnahme von Zoely (Nomegestrolacetat/Estradiol), das zentral zugelassen ist, wurden alle Arzneimittel, die während dieses Verfahrens überprüft wurden, über nationale Verfahren zugelassen. Warnhinweise bezüglich des Risikos für Meningeome sind für einige von ihnen bereits in der Produktinformation enthalten, obwohl der Wortlaut in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich sein kann. Die Empfehlung des CHMP wird zu einer Angleichung der Produktinformationen dieser Arzneimittel in der gesamten EU führen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Arzneimitteln, die Nomegestrol oder Chlormadinon enthalten, wurde auf Antrag Frankreichs gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC](#) eingeleitet.

Die Überprüfung wurde zunächst vom PRAC, dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, durchgeführt, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an den CHMP weitergeleitet, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die zwischen dem [28. Oktober](#) und dem [28. November 2022](#) abschließende, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche Entscheidungen erließ.