

Anhang III

Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation

Hinweis:

Diese Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation sind das Ergebnis des Referral-Verfahrens.

Die Produktinformation kann anschließend von den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß den in Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG beschriebenen Verfahren aktualisiert werden.

Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation

Bei allen in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Produkten wird die vorhandene Produktinformation geändert (nach Bedarf Einfügung, Ersatz oder Löschen des Texts), um dem nachstehend aufgeführten vereinbarten Wortlaut zu entsprechen:

▪ **Produkte mit hochdosiertem CMA (5 - 10 mg) und NOMAC (3,75 - 5 mg)**

1. Produkte mit hochdosiertem CMA (5 - 10 mg) und NOMAC (3,75 - 5 mg) - Monotherapie:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

Dieser Abschnitt sollte enthalten:

Die Anwendung von [CMA/NOMAC] ist in den vorgenannten Anwendungsgebieten auf Situationen zu beschränken, in denen andere Behandlungsmaßnahmen als ungeeignet angesehen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte wie folgt angepasst werden:

Die Behandlung mit [CMA/NOMAC] sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer beschränkt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die folgende Gegenanzeige sollte wie folgt überarbeitet werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von [CMA/NOMAC] wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Monate bis Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit [CMA/NOMAC]-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit [CMA/NOMAC] sinken könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung sollte wie folgt hinzugefügt oder angepasst werden:

SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen: Meningeom, Häufigkeit „Selten“.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Meningeome

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen [CMA/NOMAC] und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (SNDS – Système National des Données de Santé) und umfasste eine Population von [CMA: 828 499/NOMAC: 1 060 779] Frauen, die Tabletten mit [2 - 10 mg Chlormadinonacetat/3,75 - 5 mg Nomegestrolacetat] einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die [Chlormadinonacetat (kumulative Dosis > 0,36 g)/Nomegestrolacetat (kumulative Dosis > 0,15 g)] ausgesetzt waren, und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber [Chlormadinonacetat (kumulative Dosis ≤ 0,36 g)/Nomegestrolacetat (kumulative Dosis ≤ 0,15 g)] ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten beobachtet.

[für CMA]

Kumulative Dosis von Chlormadinonacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR_{adj} (95 % KI)^a
Leicht exponiert (≤ 0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Exponiert mit > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4 - 5,8]
1,44 bis 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4 - 4,7]
2,88 bis 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5 - 4,2]
5,76 bis 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3 - 6,2]
Mehr als 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8 - 9,2]

^a **Bereinigte Hazard Ratio (HR) auf der Grundlage des Alters; kumulative Dosis und Alter werden als zeitabhängige Variablen betrachtet.**

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,44 g kann einer etwa 5-monatigen Behandlung mit 10 mg/Tag entsprechen.

[für NOMAC]

Kumulative Dosis von Nomegestrolacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR_{adj} (95 % KI)^a
Leicht exponiert (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exponiert mit > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5 - 5,7]
1,2 bis 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8 - 3,8]
3,6 bis 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7 - 6,6]
Mehr als 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8 - 16,5]

^a **Bereinigte Hazard Ratio (HR) auf der Grundlage des Alters; kumulative Dosis und Alter werden als zeitabhängige Variablen betrachtet.**

[Hochdosierte Monotherapie mit 5 mg NOMAC]:

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,2 g kann einer 18-monatigen Behandlung mit 5 mg/Tag für 14 Tage pro Monat entsprechen.

[Hochdosierte Monotherapie mit 3,75 mg NOMAC]:

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,2 g kann einer 23-monatigen Behandlung mit 3,75 mg/Tag für 14 Tage pro Monat entsprechen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden <,>

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

- wenn Sie ein Meningeom haben oder jemals ein Meningeom bei Ihnen festgestellt wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Die Anwendung von [Chlormadinonacetat/Nomegestrolacetat] wurde mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie [Chlormadinonacetat/Nomegestrolacetat] über längere Zeit (mehrere Monate bis Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit X abbrechen (siehe Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (z. B. Doppelsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in den Armen oder Beinen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgende Nebenwirkung sollte wie folgt hinzugefügt oder angepasst werden:

Die Anwendung von [Chlormadinonacetat/Nomegestrolacetat] wurde mit der Häufigkeit „selten“ mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom), insbesondere bei hohen Dosen und über längere Zeit (mehrere Monate bis Jahre, siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

2. Produkte mit hochdosiertem NOMAC (3,75 mg) - in Kombination mit Estradiol:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

Dieser Abschnitt sollte wie folgt angepasst werden:

Die Anwendung von Nomegestrolacetat in Kombination mit Estradiol ist in den vorgenannten Anwendungsgebieten auf Situationen zu beschränken, in denen andere Behandlungsmaßnahmen als ungeeignet angesehen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte wie folgt angepasst werden:

Die Behandlung sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer beschränkt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die folgende Gegenanzeige sollte wie folgt überarbeitet werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von Nomegestrolacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Monate bis Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Nomegestrolacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Nomegestrolacetat sinken könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung sollte wie folgt angepasst werden:

SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen: Meningeom, Häufigkeit „Selten“.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Meningeome

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Nomegestrolacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (SNDS –

Systeme National des Données de Santé) und umfasste eine Population von 1 060 779 Frauen, die Tabletten mit 3,75 – 5 mg Nomegestrolacetat einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die Nomegestrolacetat (kumulative Dosis > 0,15 g) ausgesetzt waren, und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Nomegestrolacetat (kumulative Dosis ≤ 0,15 g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten beobachtet.

Kumulative Dosis von Nomegestrolacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR_{adj} (95 % KI)^a
Leicht exponiert (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exponiert mit > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 bis 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 bis 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Mehr als 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a **Bereinigte Hazard Ratio (HR) auf der Grundlage des Alters; kumulative Dosis und Alter werden als zeitabhängige Variablen betrachtet.**

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,2 g kann einer 23-monatigen Behandlung mit 3,75 mg/Tag für 14 Tage pro Monat entsprechen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden <,>

Der folgende Wortlaut sollte angepasst werden:

- wenn Sie ein Meningeom haben oder jemals ein Meningeom bei Ihnen festgestellt wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der folgende Wortlaut sollte überarbeitet werden:

Die Anwendung von Nomegestrolacetat wurde mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Nomegestrolacetat in hohen Dosen über längere Zeit (mehrere Monate bis Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit X abbrechen (siehe Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in den Armen oder Beinen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgende Nebenwirkung sollte wie folgt hinzugefügt oder angepasst werden:

Die Anwendung von Nomegestrolacetat wurde mit der Häufigkeit „selten“ mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom), insbesondere bei hohen Dosen und über längere Zeit (mehrere Monate bis Jahre, siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

▪ Produkte mit niedrigdosiertem CMA (1 - 2 mg) und NOMAC (2,5 mg)

1. Niedrigdosiertes CMA (2 mg) - Monotherapie:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.3 Gegenanzeigen

Die folgende Gegenanzeige sollte wie folgt hinzugefügt oder überarbeitet werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der folgende Abschnitt sollte wie folgt eingefügt oder überarbeitet werden:

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden <,>

Der folgende Wortlaut sollte wie folgt hinzugefügt oder angepasst werden:

- wenn Sie ein Meningeom haben oder jemals ein Meningeom bei Ihnen festgestellt wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Die Anwendung von Chlormadinonacetat wurde mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in

Verbindung gebracht (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Chlormadinonacetat in hohen Dosen über längere Zeit (mehrere Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit X abbrechen (siehe Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in den Armen oder Beinen.

2. Niedrigdosiertes CMA (1 und 2 mg) - in Kombination mit Ethinylestradiol:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.3 Gegenanzeigen

Der folgende Satz sollte hinzugefügt werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden <,>

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

- wenn Sie ein Meningeom haben oder jemals ein Meningeom bei Ihnen festgestellt wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Die Anwendung von Chlormadinonacetat wurde mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Chlormadinonacetat in hohen Dosen über längere Zeit (mehrere Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit X abbrechen (siehe Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (z. B. Doppelsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in den Armen oder Beinen.

3. Niedrigdosiertes NOMAC (2,5 mg) - in Kombination mit Estradiol:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.3 Gegenanzeigen

Die folgende Gegenanzeige sollte wie folgt überarbeitet werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von Nomegestrolacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Nomegestrolacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Nomegestrolacetat sinken könnte.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden <,>

Der folgende Wortlaut sollte überarbeitet werden:

- wenn Sie ein Meningeom haben oder jemals ein Meningeom bei Ihnen festgestellt wurde (ein im Allgemeinen gutartiger Tumor der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sollten wie folgt überarbeitet werden:

Die Anwendung von Nomegestrolacetat wurde mit der Entstehung eines im Allgemeinen gutartigen Tumors der Gewebeschicht, die sich zwischen Gehirn und Schädel befindet, in Verbindung gebracht (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Nomegestrolacetat in hohen Dosen über längere Zeit (mehrere Jahre) anwenden. Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit X abbrechen (siehe Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen oder Verschwommensehen), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in den Armen oder Beinen.