

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante delen van de productinformatie

NB:

Deze productinformatie is het resultaat van de verwijzingsprocedure waar dit Commissiebesluit betrekking op heeft.

De productinformatie kan later worden bijgewerkt door het bevoegd gezag van de lidstaat, in afstemming met de referentielidstaat, naargelang het geval, volgens de procedures neergelegd in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in de relevante delen van de productinformatie

Voor de relevante producten in Bijlage I van de CHMP-aanbeveling, wordt de bestaande productinformatie gewijzigd (invoeging, vervanging of verwijdering van de tekst, naar gelang het geval) om deze in overeenstemming te brengen met de bewoording zoals hieronder weergegeven:

▪ **Geneesmiddelen met hoge dosis CMA (5-10 mg) en NOMAC (3,75-5 mg)**

1. Geneesmiddelen met hoge dosis CMA (5-10 mg) en NOMAC (3,75 – 5 mg) - monotherapie:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.1 Therapeutische indicaties

Deze rubriek moet bevatten:

Het gebruik van [CMA/NOMAC] bij de bovengenoemde indicaties is beperkt tot die situaties waarin andere interventies ongeschikt worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet als volgt worden herzien:

Behandeling met [CMA/NOMAC] dient beperkt te blijven tot de laagste effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.

4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie moet als volgt worden herzien:

- **Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van [CMA/NOMAC], vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene maanden tot jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke [CMA-/NOMAC-]bevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met [CMA/NOMAC].

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking moet als volgt worden toegevoegd of herzien:

SOK Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd: meningeoom frequentie "zelden".

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen [CMA/NOMAC] en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van [CMA: 828.499 / NOMAC: 1.060.779] vrouwen die [2 - 10 mg chloormadinonacetaat/3,75 - 5 mg nomegestrolacetaat] tabletten gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan [chloormadinonacetaat (cumulatieve dosis > 0,36 g)/ nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis > 0,15 g)] en vrouwen die in zeer geringe mate werden blootgesteld aan [chloormadinonacetaat (cumulatieve dosis ≤ 0,36 g)/ nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis ≤ 0,15 g)]. Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie waargenomen.

[voor CMA]

Cumulatieve dosis van chloormadinonacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van blootstelling (≤ 0,36 g)	6,8/100.000	Ref.
Blootgesteld aan > 0,36 g	18,5/100.000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 tot 2,88 g	11,3/100.000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 tot 5,76 g	12,4/100.000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 tot 8,64 g	23,9/100.000	3,8 [2,3-6,2]
Meer dan 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

^a Gecorrigeerde hazard ratio (HR) gebaseerd op leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen

Een cumulatieve dosis van 1,44 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met ongeveer 5 maanden behandeling met 10 mg/dag

[voor NOMAC]

Cumulatieve dosis van nomegestrolacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van blootstelling (≤ 0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Blootgesteld aan > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 tot 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 tot 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Meer dan 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Gecorrigeerde hazard ratio (HR) gebaseerd op leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen

[Hoge dosis NOMAC 5 mg- monotherapie]:

Een cumulatieve dosis van 1,2 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met 18 maanden behandeling met 5 mg/dag gedurende 14 dagen elke maand.

[Hoge dosis NOMAC 3,75 mg- monotherapie]:

Een cumulatieve dosis van 1,2 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met 23 maanden behandeling met 3,75 mg/dag gedurende 14 dagen elke maand.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

- Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

Het gebruik van [chloormadinonacetaat/nomegestrolacetaat] is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel langere tijd gebruikt (enkele maanden tot jaren). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met <Fantasienaam> stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken'). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.

4: Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking moet als volgt worden toegevoegd of herzien:

Gebruik van [chloormadinonacetaat/nomegestrolacetaat] is in verband gebracht met het ontstaan van een meestal goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom), vooral bij hoge doses en gedurende lange tijd (enkele maanden tot jaren), met als frequentie zelden (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

2. Geneesmiddelen met hoge dosis NOMAC (3,75 mg) - in combinatie met estradiol:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.1 Therapeutische indicaties

Deze rubriek moet als volgt worden aangepast:

Het gebruik van nomegestrolacetaat in combinatie met estradiol bij de bovengenoemde indicaties is beperkt tot die situaties waarin andere interventies ongeschikt worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet als volgt worden herzien:

Behandeling dient beperkt te blijven tot de laagste effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.

4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie moet als volgt worden herzien:

- **Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een waarschuwing moet als volgt worden herzien:

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene maanden tot jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking moet als volgt worden herzien:

SOK Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd: meningeoom frequentie "zelden".

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen [CMA/NOMAC] en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (SNDS – Système National des Données de Santé) en omvatte een populatie van 1.060.779 vrouwen die 3,75 – 5 mg nomegestrolacetaat tabletten gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis > 0,15 g) en vrouwen die in zeer geringe mate werden blootgesteld aan nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis ≤ 0,15 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie waargenomen.

Cumulatieve dosis van nomegestrolacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR_{gecorrigeerd} (95%-BI)^a
Lichte mate van blootstelling (≤ 0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Blootgesteld aan > 0,15 g	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 tot 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 tot 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Meer dan 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a *Gecorrigeerde hazard ratio (HR) gebaseerd op leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen*

Een cumulatieve dosis van 1,2 g bijvoorbeeld, kan overeenkomen met 18 maanden behandeling met 3,75 mg/dag gedurende 14 dagen elke maand.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

De volgende bewoording moet worden herzien:

- Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

De volgende bewoording moet worden herzien:

Het gebruik van nomegestrolacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel in hoge dosis voor langere tijd gebruikt (enkele maanden tot jaren). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met <Fantasiernaam> stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken'). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijv. dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.

4: Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking moet als volgt worden toegevoegd of herzien:

Gebruik van nomegestrolacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een meestal goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom), vooral bij hoge doses en gedurende lange tijd (enkele maanden tot jaren), met als frequentie zelden (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

- **Geneesmiddelen met een lage dosis CMA (1-2 mg) en NOMAC (2,5 mg**

1. Lage dosis CMA (2 mg) -monotherapie:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie moet worden toegevoegd of herzien als volgt:

- **Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende paragraaf moet worden toegevoegd of herzien als volgt:

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van chloormadinonacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke chloormadinonacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met chloormadinonacetaat.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd of herzien als volgt:

- Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

Het gebruik van chloormadinonacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel in hoge dosis voor langere tijd gebruikt (enkele jaren). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met <Fantasienaam> stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken'). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijv. dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.

2. Lage dosis CMA (1 en 2 mg) - in combinatie met ethinylestradiol:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.3 Contra-indicaties

De volgende zin moet worden toegevoegd:

- **Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van chloormadinonacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke chloormadinonacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met chloormadinonacetaat.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

- Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

De volgende bewoording moet worden toegevoegd:

Het gebruik van chloormadinonacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel in hoge dosis voor langere tijd gebruikt (enkele jaren). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met <Fantasienaam> stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken'). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijv. dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.

3. Lage dosis NOMAC (2,5 mg) - in combinatie met estradiol:

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4.3 Contra-indicaties

Contra-indicatie moet worden aangepast als volgt:

- **Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwing moet worden aangepast als volgt:

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Bewoording moet worden herzien als volgt:

- Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

De rubriek moet als volgt worden herzien:

Het gebruik van nomegestrolacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige tumor van de weefsellaag tussen de hersenen en de schedel (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel in hoge dosis voor langere tijd gebruikt (enkele jaren). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met <Fantasiernaam> stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken'). Als u verschijnselen opmerkt zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijv. dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.