

08. 11. 2022

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Klormadinonacetat in nomegestrolacetat: ukrepi za zmanjševanje tveganja za meningiome

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želi družba Gedeon Richter Plc. obvestiti o naslednjem:

Povzetek

- **Zdravila, ki vsebujejo visoke odmerke klormadinonacetata (5-10 mg) ali nomegestrolacetata (3,75-5 mg), se lahko uporabljajo le, če druga zdravljenja niso primerna. Zdravljenje je treba omejiti na najnižji še učinkoviti odmerek in na najkrajši možni čas.**
- **Obstaja povečano tveganje za nastanek meningioma (enega ali več) po uporabi klormadinonacetata ali nomegestrolacetata, predvsem pri visokih odmerkih skozi daljše časovno obdobje. Tveganje narašča s kumulativnimi odmerki.**
- **V Sloveniji zdravil, ki bi vsebovala visoke odmerke klormadinonacetata ali nomegestrolacetata, trenutno ni na trgu. Na trgu je prisotno le zdravilo Belara (0,03 mg etinilestradiol / 2 mg klormadinonacetat), ki vsebuje nizke odmerke klormadinonacetata v kombinaciji z estrogenom in je indicirano za hormonsko kontracepcijo.**
- **Zdravila z nizkimi ali visokimi odmerki klormadinonacetata ali nomegestrolacetata, so kontraindicirana pri bolnicah, ki imajo ali so imele meningiom.**
- **Bolnice je treba spremljati glede simptomov meningioma skladno s klinično prakso.**
- **Če pri bolnici, zdravljeni s klormadinonacetatom ali nomegestrolacetatom, odkrijejo meningiom, je treba zdravljenje trajno prekiniti.**

Dodatne informacije glede varnosti in priporočila

Zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku, ter besedila indikacij se med državami EU razlikujejo. V Sloveniji ni registriranih zdravil z visokimi odmerki klormadinonacetata (5-10 mg) ali nomegestrolacetata (3,75-5 mg). Na trgu je prisotno le zdravilo Belara (0,03 mg etinilestradiol / 2 mg klormadinonacetat), ki vsebuje nizke odmerke klormadinonacetata v kombinaciji z estrogenom in je indicirano za hormonsko kontracepcijo.

Meningiom je redek, največkrat benigni tumor, ki nastane iz možganskih ovojnic. Klinični znaki in simptomi meningioma so lahko nespecifični in vključujejo spremembo vida, izgubo sluha ali zvonjenje v ušesih, izgubo voaha, glavobole, ki se sčasoma slabšajo, izgubo spomina, krče ter šibkost okončin.

Nedavni rezultati dveh francoskih epidemioloških kohortnih študij so pokazali od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med klormadinonacetatom ali nomegestrolacetatom in pojavom meningioma.^{1;2} Študiji temeljita na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM) in vključujeta populaciji 828.499 bolnic, ki so prejemale klormadinonacetat, in 1.060.779, ki so prejemale nomegestrolacetat.

Primerjali so pogostnost pojava meningioma, zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene visokim odmerkom klormadinonacetata (kumulativni odmerek > 360 mg) ali visokim odmerkom nomegestrolacetata (kumulativni odmerek > 150 mg), in ženskah, ki so bile izpostavljene nižjim odmerkom klormadinonacetata (kumulativni odmerek ≤ 360 mg) ali nomegestrolacetata (kumulativni odmerek ≤ 150 mg).

Rezultati za klormadinonacetat:

Kumulativni odmerek klormadinonacetata	Stopnja incidence (bolnik - let)	HRadj (95-odstotni interval zaupanja) ^a
majhna izpostavljenost (≤0,36 g)	6,8/100.000	Ref.
izpostavljenost > 0,36 g	18,5/100.000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 do 2,88 g	11,3/100.000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 do 5,76 g	12,4/100.000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 do 8,64 g	23,9/100.000	3,8 [2,3-6,2]
več kot 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

^a Prilagojeno razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) glede na starost; kumulativni odmerek in starost sta časovno odvisni spremenljivki.

Kumulativni odmerek 1,44 g lahko npr. ustreza približno 5 mesecem zdravljenja z odmerkom 10 mg/dan.

Rezultati za nomegestrolacetat:

Kumulativni odmerek nomegestrolacetata	Stopnja incidence (bolnik - let)	HRadj (95-odstotni interval zaupanja) ^a
majhna izpostavljenost (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
izpostavljenost > 0,15	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]
več kot 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Prilagojeno razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) glede na starost; kumulativni odmerek in starost sta časovno odvisni spremenljivki.

Kumulativni odmerek 1,2 g lahko npr. ustreza približno 18 mesecem zdravljenja z odmerkom 5 mg/dan 14 dni vsak mesec.

Na podlagi teh podatkov je treba omejiti zdravljenje z visokimi odmerki klormadinonacetata ali nomegestrolacetata na stanja, kjer druga zdravljenja niso primerna. Zdravljenje je treba omejiti na najnižji še učinkoviti odmerek in na najkrajši možni čas.

Novih varnostnih pomislekov glede tveganja za meningiome, povezanim z uporabo kontraceptivov, ki vsebujejo nizke odmerke klormadinonacetata (2 mg) ali nizke odmerke nomegestrolacetata (2,5 mg), niso zaznali. A glede na to, da se tveganje za pojav meningiomov povečuje s povečevanjem kumulativnega odmerka zdravil, ki vsebujejo klormadinonacetat ali nomegestrolacetat, so kombinacije z nizkimi odmerki kontraindicirane pri bolnicah, ki imajo ali so imele meningiom. Če se pojavijo znaki in simptomi meningioma, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Belara, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način, naveden na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).

Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Gedeon Richter d.o.o.

Verovškova ulica 55, Ljubljana, 1000 Ljubljana

elektronski naslov: medinfo.si@gedeonrichter.eu, telefon: +386 1 430 50 50

S spoštovanjem,

Mag. Tea Gašperšič Oblak, mag. farm.

Direktorica

Reference:

- 1) Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SND". Available at: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf
- 2) Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Available at: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf