

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

### **Acetat de clormadinonă și acetat de nomegestrol: măsuri de reducere la minimum a riscului de apariție a meningiomului**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, companiile Gedeon Richter Plc. și Theramex Ireland Limited (prin reprezentanța locală Teva Pharmaceuticals S.R.L.) doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

#### *Rezumat*

- **Medicamentele care conțin acetat de clormadinonă (5-10 mg/comprimat) sau acetat de nomegestrol (3,75-5 mg/comprimat) sunt indicate numai în cazul în care alte intervenții sunt considerate inadecvate. Tratamentul trebuie limitat la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată posibilă.**
- **Există un risc crescut de apariție a meningiomului (unic sau multiplu) după utilizarea acetatului de clormadinonă sau acetatului de nomegestrol, în special la administrarea în doze mari, pentru perioade lungi de timp. Riscul crește cu dozele cumulative.**
- **Administrarea medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol este contraindicată la pacienții cu meningiom sau cu antecedente de meningiom.**
- **Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția meningiomului, conform practicii clinice.**
- **Dacă un pacient tratat cu acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol este diagnosticat cu meningiom, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.**

### **Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță**

Medicamentele aprobate la nivel național și formularea indicațiilor diferă între țările aparținând Uniunii Europene.

Administrarea de doze mici de acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol în asociere cu un estrogen este indicată în scopul contracepției hormonale.

Meningiomul este o tumoră rară, cel mai frecvent benignă, care se formează din meninge. Semnele și simptomele clinice ale meningiomului pot fi nespecifice și pot include tulburări de vedere, pierdere a auzului sau senzație de zgomote în urechi, pierdere a mirosului, cefalee care se agravează în timp, pierderi de memorie, convulsii sau slăbiciune la nivelul extremităților.

S-a observat recent o asociere dependentă de doza cumulativă între acetatul de clormadinonă sau acetatul de nomegestrol și meningiom<sup>1,2</sup>, în cadrul rezultatelor provenite din două studii epidemiologice de cohortă franceze. Aceste studii s-au bazat pe date provenite de la Casa de asigurări medicale franceză (CNAM) și au inclus o populație de 828.499 pacienți pentru acetat de clormadinonă și 1.060.779 pacienți pentru acetat de nomegestrol. Incidența meningiomului tratat prin intervenție chirurgicală sau cu radioterapie a fost comparată între femeile expuse la doze mari de acetat de clormadinonă (doză cumulativă > 360 mg) sau la doze mari de acetat de nomegestrol (doză cumulativă >150 mg) și femeile care au fost puțin expuse la acetat de clormadinonă (doză cumulativă ≤360 mg) sau acetat de nomegestrol (doză cumulativă ≤ 150 mg).

#### **Rezultatele pentru acetat de clormadinonă:**

<b>Doza cumulativă de acetat de clormadinonă</b>	<b>Rata de incidență (în pacienți-ani)</b>	<b>RR ajustat (ÎÎ 95%)<sup>a</sup></b>
<b>Puțin expuse (≤0,36 g)</b>	<b>6,8/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expuse la &gt; 0,36 g</b>	<b>18,5/100.000</b>	<b>4,4 [3,4-5,8]</b>
<b>1,44 până la 2,88 g</b>	<b>11,3/100.000</b>	<b>2,6 [1,4-4,7]</b>
<b>2,88 până la 5,76 g</b>	<b>12,4/100.000</b>	<b>2,5 [1,5-4,2]</b>
<b>5,76 până la 8,64 g</b>	<b>23,9/100.000</b>	<b>3,8 [2,3-6,2]</b>
<b>Mai mult de 8,64 g</b>	<b>47,0/100.000</b>	<b>6,6 [4,8-9,2]</b>

<sup>a</sup> Risc Relativ ajustat (RR ajustat) în funcție de vârstă; doza cumulativă și vârsta considerate ca variabile dependente de timp.

De exemplu, o doză cumulativă de 1,44 g poate corespunde unui tratament cu 10 mg/zi, pentru aproximativ 5 luni de tratament.

#### **Rezultatele pentru acetat de nomegestrol:**

<b>Doza cumulativă de acetat de nomegestrol</b>	<b>Rata de incidență (în pacienți-ani)</b>	<b>RR ajustat (ÎÎ 95%)<sup>a</sup></b>
<b>Puțin expuse (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100.000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Expuse la &gt; 0,15 g</b>	<b>19,3/100.000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>

<b>1,2 până la 3,6 g</b>	<b>17,5/100.000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 până la 6 g</b>	<b>27,6/100.000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Mai mult de 6 g</b>	<b>91,5/100.000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> Risc Relativ ajustat (RR ajustat) în funcție de vârstă; doza cumulativă și vârsta considerate ca variabile dependente de timp.

De exemplu, o doză cumulativă de 1,2 g poate corespunde unui tratament cu 5 mg/zi timp de 14 zile în fiecare lună, pentru aproximativ 18 luni de tratament.

Având în vedere aceste date, tratamentul cu acetat de clormadinonă în doze mari sau acetat de nomegestrol în doze mari trebuie limitat la situațiile în care alte intervenții sunt considerate inadecvate. Tratamentul trebuie limitat la cea mai mică doză eficientă și la cea mai scurtă durată posibilă.

Nu s-a identificat nicio problemă nouă legată de siguranță cu privire la riscul de apariție a meningiomului asociat cu utilizarea de contraceptive care conțin acetat de clormadinonă în doză mică (2 mg) sau acetat de nomegestrol în doză mică (2,5 mg). Cu toate acestea, deoarece riscul de apariție a meningiomului crește cu dozele cumulative pentru medicamentele care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, administrarea acestor medicamente în doze mici este contraindicată la pacienții cu meningiom sau antecedente de meningiom, iar tratamentul trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției semnelor și simptomelor de meningiom.

### ***Apel la raportarea de reacții adverse***

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor care conțin acetat de clormadinonă sau acetat de nomegestrol, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 10

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) la următoarele date de contact:

Denumire produs, concentrație și forma farmaceutică (combinația de substanțe active)	DAPP	E-mail	Telefon de contact	Fax
<b>ZOELY 2,5 mg+1,5 mg comprimate filmate (acetat de nomegestrol +estradiol)</b>	<b>THERAMEX IRELAND LIMITED – IRLANDA (reprezentanța locală: Teva Pharmaceuticals S.R.L.)</b>	<b>Safety.Romania@teva-romania.ro</b>	<b>+40 758 243 994</b>	<b>+40 21 230 65 23</b>
<b>BELARA comprimate filmate (acetat de clormadinonă +etinilestradiol)</b>	<b>Gedeon Richter Romania S.A.</b>	<b>pharmacovigilance@gedeon-richter.ro</b>	<b>+40 265 257 011</b>	<b>+40 265 257 011</b>
<b>BELARA CONTINU 2 mg/0,03 mg comprimate filmate (acetat de clormadinonă +etinilestradiol)</b>				

**Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului autorizației de punere pe piață**

Dacă aveți întrebări cu privire la utilizarea medicamentelor care conțin clormadinonă sau nomegestrol, vă rugăm să contactați:

Deținătorul autorizației de punere pe piață	Reprezentanța locală a DAPP	Denumire medicament
<b>THERAMEX IRELAND LIMITED - IRLANDA</b>	<b>TEVA PHARMACEUTICALS SRL</b> Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 9, Sector 5, București, Romania. Tel: +4021.230.65.24 Fax: +4021. 230.65.23 E-mail: <a href="mailto:safety.romania@teva-romania.ro">safety.romania@teva-romania.ro</a>	<b>Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimate filmate</b>
<b>Gedeon Richter Romania S.A.</b>	<b>Gedeon Richter Romania S.A.</b> 540306, str. Cuza Vodă Nr. 99-105, Târgu Mureș, România Biroul de farmacovigilență Tel: 0040-265-257 011 Fax: 0040-265-257 011 E-mail: <a href="mailto:pharmacovigilance@gedeon-richter.ro">pharmacovigilance@gedeon-richter.ro</a>	<b>Belara comprimate filmate</b>  <b>BELARA CONTINU 2 mg/0,03 mg comprimate filmate</b>

***Lista referințelor din literatură:***

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 SNDS". Disponible pe: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_avril-2021-1.pdf](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 nomégestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Disponible pe: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegetrol\\_avril-2021.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf)