

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

9. 11. 2022

### Chlormadinon-acetát a nomegestrol-acetát: Opatření k minimalizaci rizika meningeomu

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

držitelé registračního rozhodnutí přípravků obsahujících chlormadinon-acetát a nomegestrol-acetát si Vás po dohodě s Evropskou lékovou agenturou a Státním ústavem pro kontrolu léčiv dovolují informovat o následujících skutečnostech:

#### Souhrn

- Léčivé přípravky obsahující **chlormadinon-acetát** ve vysokých dávkách (5-10 mg/tableta) nebo **nomegestrol-acetát** ve vysokých dávkách (3,75-5 mg/tableta) jsou nadále indikovány jen v případech, kdy není možno zvolit jiný způsob léčby. Léčba má být omezena na co nejnižší účinnou dávku a co nejkratší možnou dobu.
- V České republice nejsou v současné době registrovány žádné léčivé přípravky obsahující vysoké dávky chlormadinon-acetátu a nomegestrol-acetátu.
- Registrované a obchodované přípravky v ČR obsahují nízkou dávku (2 mg) chlormadinon-acetátu nebo nízkou dávku (2,5 mg) nomegestrol-acetátu. Jejich seznam včetně indikací je uveden níže v tabulce 1.
- Po použití chlormadinon-acetátu nebo nomegestrol-acetátu, především ve vysokých dávkách po delší dobu, existuje zvýšené riziko rozvoje meningeomu (solitárního nebo mnohočetného). Riziko se zvyšuje s kumulací dávek.
- Přípravky obsahující chlormadinon-acetát nebo nomegestrol-acetát (včetně nízkodávkových) jsou kontraindikovány u pacientek s meningeomem nebo s meningeomem v anamnéze.
- Pacientky by měly být sledovány s ohledem na výskyt meningeomů v souladu s klinickou praxí.
- Pokud je u pacientky léčené chlormadinon-acetátem nebo nomegestrol-acetátem diagnostikován meningeom, léčba musí být trvale ukončena.

#### Základní informace o bezpečnostním problému

Nízké dávky obsahující chlormadinon-acetát nebo nomegestrol-acetát v kombinaci s estrogenem jsou indikovány jako hormonální antikoncepce.

Meningeom je vzácný, nemaligní, zpravidla pomalu rostoucí nádor z buněk mozkových obalů a míchy. Tyto nádory nejsou považovány za zhoubné, ale vzhledem k jejich lokalizaci (mozek, mícha) mohou způsobit závažné zdravotní obtíže svým tlakem na okolní tkáň. Klinické známky a příznaky meningeomu mohou být nespecifické a mohou zahrnovat změny vidění, ztrátu sluchu nebo zvonění v uších, ztrátu čichu, bolesti hlavy, které se časem zhoršují, ztrátu paměti, křeče nebo slabost končetin.

Nedávno byly zveřejněny výsledky dvou francouzských epidemiologických kohortových studií, které kumulativně zjistily na dávce závislou souvislost mezi chlormadinon-acetátem nebo nomegestrol-acetátem a meningeomem.<sup>1,2</sup> Tyto studie byly založeny na údajích z francouzského zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovaly populaci 828 499 pacientek užívajících chlormadinon-acetát a 1 060 779 nomegestrol-acetát. Incidence meningeomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií byla srovnávána mezi ženami vystavenými vysokým dávkám chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka >360 mg) nebo vysokým dávkám nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka >150 mg) a ženami, které byly vystaveny nízkým dávkám chlormadinon-acetátu (kumulativní dávka ≤ 360 mg) nebo nomegestrol-acetátu (kumulativní dávka ≤ 150 mg).

#### Výsledky pro chlormadinon-acetát:

Kumulativní dávka chlormadinon-acetátu	Incidence meningeomu (pacientoroky)	HRadj. (95% CI) <sup>a</sup>
Nízká expozice (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Expozice >0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 až 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 až 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 až 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Více než 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

<sup>a</sup> Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

Kumulativní dávka například 1,44 g může odpovídat přibližně 5 měsícům léčby 10 mg/den.

### Výsledky pro nomegestrol-acetát:

Kumulativní dávka nomegestrol-acetátu	Incidence meningeomu (pacientoroky)	HRadj. (95% CI) <sup>a</sup>
Mírná expozice (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Expozice >0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 až 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 až 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Více než 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> Upravený poměr rizik (HRadj.) na základě věku; kumulativní dávka a věk považovány za časově závislé proměnné.

Kumulativní dávka například 1,2 g může odpovídat přibližně 18 měsícům léčby 5 mg/den 14 dní v měsíci.

Vzhledem k těmto údajům by měla být léčba vysokými dávkami chlormadinon-acetátu nebo vysokými dávkami nomegestrol-acetátu omezena na situace, kdy není možno zvolit jiný způsob léčby. Léčba by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a co nejkratší možnou dobu.

**Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní obavy týkající se rizika meningeomu spojeného s užíváním léčivých přípravků obsahujících nízké dávky (viz tabulka 1). Protože se však riziko meningeomu zvyšuje se zvyšujícími se kumulativními dávkami přípravků obsahujících chlormadinon-acetát nebo nomegestrol-acetát, jsou i přípravky s nízkými dávkami (používané delší dobu) kontraindikovány u pacientek s meningeomem nebo s meningeomem v anamnéze a léčba by měla být v případě známek a příznaků meningeomu trvale ukončena.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasilání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

**Tab. 1 Seznam registrovaných a obchodovaných přípravků v ČR, indikace, kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

Léčivý přípravek	Držitel rozhodnutí o registraci	Kontaktní údaje	Indikace
<i>Přípravky obsahující chlormadinon-acetát</i>			
<b>Belara</b>	Gedeon Richter Plc. Budapešť, Maďarsko	Tel.: +420 261 141 200 e-mail: <a href="mailto:info@richtergedeon.cz">info@richtergedeon.cz</a>	Hormonální antikoncepce. Léčba středně těžké papulopustulózní formy akné u žen, u kterých je indikován ethinylestradiol/chlormadinon-acetát jako hormonální antikoncepce.
<b>Clormetin</b>	Aristo Pharma GmbH Berlín Německo	Tel.: +420 241 400 761 e-mail: <a href="mailto:PV-Aristo@emmes.com">PV-Aristo@emmes.com</a>	Hormonální antikoncepce.
<b>Flaya</b>	HEATON k.s. Praha 4 Česká republika	Tel.: +420 602 440 229 e-mail: <a href="mailto:farmakovigilance@heaton.cz">farmakovigilance@heaton.cz</a>	Hormonální antikoncepce
<b>Lydely</b>	Exeltis Czech s.r.o. Praha 4 – Michle Česká republika	Tel.: +420 728 176 853 e-mail: <a href="mailto:farmakovigilance.cz@exeltis.com">farmakovigilance.cz@exeltis.com</a> Lucie Ondrušková	Hormonální antikoncepce
<i>Přípravky obsahující nomegestrol-acetát</i>			
<b>Zoely</b>	Theramex Ireland, Dublin 1 D01 YE64 Irsko	Tel.: +420 228 885 552 e-mail: <a href="mailto:medinfo.cz@theramex.com">medinfo.cz@theramex.com</a>	Perorální antikoncepce.

### Seznam literárních referencí:

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](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 SND". Available at: [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)