

09. studenog 2022.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o mjerama minimizacije rizika od meningeoma povezanog s primjenom lijekova koji sadrže klormadinonacetat i nomegestrolacetat**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže klormadinonacetat i nomegestrolacetat, tvrtke Gedeon Richter Plc, Theramex Ireland Limited te Mibe Pharmaceuticals d.o.o. žele Vas informirati o sljedećem:

### *Sažetak*

- **Lijekovi koji sadrže klormadinonacetat (5 - 10 mg po tableti) ili nomegestrolacetat (3,75 - 5 mg po tableti) indicirani su samo kada druge terapijske mogućnosti nisu primjenjive. Liječenje treba biti ograničeno na najnižu učinkovitu dozu i najkraće moguće trajanje.**
- **Postoji povećani rizik od razvoja meningeoma (pojedinačnog ili višestrukog) nakon upotrebe klormadinonacetata ili nomegestrolacetata, prvenstveno pri visokim dozama uz dugotrajnu primjenu. Rizik se povećava uz porast kumulativnih doza.**
- **Lijekovi koji sadrže klormadinonacetat ili nomegestrolacetat kontraindicirani su u bolesnika s meningeomom ili anamnezom meningeoma.**
- **U bolesnika se trebaju pratiti znakovi i simptomi meningeoma, u skladu s kliničkom praksom.**
- **Ako je bolesniku liječenom klormadinonacetatom ili nomegestrolacetatom dijagnosticiran meningeom, liječenje ovim lijekovima treba se trajno prekinuti.**

### *Dodatne informacije*

Nacionalno odobreni lijekovi i odobrene indikacije razlikuju se između država članica Europske unije.

U Republici Hrvatskoj nisu odobreni lijekovi s navedenim visokim dozama klormadinonacetata (5 – 10 mg) ili nomegestrolacetata (3,75 – 5 mg).

Lijekovi koji sadrže niske doze klormadinonacetata (2 mg - Belara i Estal) ili nomegestrolacetata (2,5 mg - Zoely) u kombinaciji s estrogenom odobreni su u Republici Hrvatskoj te su indicirani za hormonsku kontracepciju.

Meningeom je rijedak, najčešće dobroćudni tumor moždane ovojnice. Klinički znakovi i simptomi meningeoma mogu biti nespecifični i mogu uključivati promjene vida, gubitak sluha ili zvonjenje u ušima, gubitak njuha, glavobolje koje se pogoršavaju s vremenom, gubitak pamćenja, napadaje ili slabost u ekstremitetima.

Nedavno su rezultati dvaju francuskih epidemioloških kohortnih ispitivanja pokazali kumulativnu povezanost ovisnu o dozi između klormadinonacetata ili nomegestrolacetata i meningeoma.<sup>1,2</sup> Ova ispitivanja temeljena su na podacima francuskog zdravstvenog osiguranja koji su uključivali 828.499

bolesnica koje su primale klormadinonacetat i 1.060.779 bolesnica koje su primale nomegestrolacetat. Učestalost meningeoma liječenih operativnim zahvatom ili radioterapijom bila je uspoređena između žena izloženih visokoj dozi klormadinonacetata (kumulativna doza > 360 mg) ili visokoj dozi nomegestrolacetata (kumulativna doza > 150 mg) i žena koje su bile blago izložene klormadinonacetatu (kumulativna doza ≤ 360 mg) ili nomegestrolacetatu (kumulativna doza ≤ 150 mg).

#### Rezultati za klormadinonacetat:

Kumulativna doza klormadinonacetata	Stopa učestalosti (u bolesnik-godina)	HRadj (95% CI) <sup>a</sup>
Blaga izloženost (≤ 0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Izloženost > 0,36	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 to 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 to 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 to 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Više od 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

<sup>a</sup> Prilagođeni omjer rizika (engl. *adjusted hazard ratio*, HRadj) s obzirom na dob; kumulativna doza i dob kao vremenski ovisne varijable.

Primjerice, kumulativna doza od 1,44 g može odgovarati 5-mjesečnom liječenju dnevnom dozom od 10 mg.

#### Rezultati za nomegestrolacetat:

Kumulativna doza nomegestrolacetata	Stopa učestalosti (u bolesnik-godina)	HRadj (95% CI) <sup>a</sup>
Blaga izloženost (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Izloženost > 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]
More than 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> Prilagođeni omjer rizika (engl. *adjusted hazard ratio*, HRadj) s obzirom na dob; kumulativna doza i dob kao vremenski ovisne varijable.

Primjerice, kumulativna doza od 1,2 g može odgovarati 18-mjesečnom liječenju dnevnom dozom od 5 mg tijekom 14 dana svakog mjeseca.

S obzirom na navedene podatke, liječenje visokom dozom klormadinonacetata ili visokom dozom nomegestrolacetata treba biti ograničeno na situacije kada druge terapijske mogućnosti nisu primjenjive.

Nije identificiran novi sigurnosni rizik za pojavu meningeoma povezanog s upotrebom lijekova koji sadrže nisku dozu (2 mg) klormadinonacetata ili lijekova koji sadrže nisku dozu (2,5 mg) nomegestrolacetata. Međutim, kako se rizik od meningeoma povećava s povećanjem kumulativne doze lijekova koji sadrže klormadinonacetat ili nomegestrolacetat, lijekovi s niskom dozom ovih djelatnih tvari kontraindicirani su u bolesnika kod kojih je već prisutan meningeom ili s meningeomom u povijesti bolesti te bi liječenje trebalo trajno prekinuti u slučaju znakova i simptoma meningeoma.

#### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**



Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Za lijekove Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete i Belara 0,03 mg/2 mg filmom obložene tablete:

▼ Ovi su lijekovi pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ove lijekove.

**Kontakt podaci predstavnika nositelja odobrenja u RH**

Nositelj odobrenja/ predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
Zentiva, k.s. 	Zoely 2,5 mg/1,5 mg filmom obložene tablete	<a href="mailto:PV-Croatia@zentiva.com">PV-Croatia@zentiva.com</a>	Tel.: +385 1 6641 830
Mibe Pharmaceuticals d.o.o. 	▼ Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete	<a href="mailto:pharmacovigilance.hr@dermapharm.com">pharmacovigilance.hr@dermapharm.com</a>	Tel.: +385 1 6061 137
Gedeon Richter Croatia d.o.o.	▼ Belara 0,03 mg/2 mg filmom obložene tablete	<a href="mailto:drugsafety.hr@gedeonrichter.eu">drugsafety.hr@gedeonrichter.eu</a> <a href="mailto:medinfo.hr@gedeonrichter.eu">medinfo.hr@gedeonrichter.eu</a>	Tel. +385 1 5625 712

**Popis literature:**

- 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". Dostupno putem poveznice: [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 SNDS". Dostupno putem poveznice: [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)

S poštovanjem,



mr. sc. Ivana Stojčević, dr. dent. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Zentiva, k.s.



Filip Kozlina, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Mibe Pharmaceuticals d.o.o.



Maja Brozović, mag. pharm.

Zamjenik lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju za Gedeon Richter Croatia d.o.o.