

14.11.2022

Klormadinonacetat och nomegestrolacetat*: Åtgärder för att minimera risken för meningiom

Bäste förskrivare,

I samråd med den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket, vill Theramex Ireland Limited informera dig om följande:

Sammanfattning

- ***I Sverige marknadsförs endast Zoely (innehållande 2,5 mg nomegestrolacetat/och 1,5 mg estradiol).**
- **Läkemedel som innehåller klormadinonacetat (5-10 mg/tablett) eller nomegestrolacetat (3,75-5 mg/tablett) är endast indicerade när annan behandling anses olämplig. Behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortaste varaktighet.**
- **Det finns en ökad risk för att utveckla meningiom (en eller flera tumörer) efter användning av klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, främst vid höga doser under längre tid. Risken ökar med kumulativ dos.**
- **Produkter som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat är kontraindicerade hos patienter med meningiom eller med anamnes på meningiom.**
- **Om en patient som behandlas med klormadinonacetat eller nomegestrolacetat får diagnosen meningiom måste behandlingen avbrytas permanent.**
- **Inga nya säkerhetsproblem avseende risk för meningiom i samband med användning av läkemedel innehållande klormadinonacetat i låg dos (2 mg) eller nomegestrolacetat-innehållande preventivmedel i lågdos (2,5 mg) kunde identifieras.**

Bakgrund gällande säkerhetsproblem

De nationellt godkända läkemedlen och formuleringen av indikationerna varierar mellan EU-länder.

Godkända indikationer för höga doser nomegestrolacetat och klormadinonacetat i monoterapi eller i kombination med estradiol eller etinylestradiol skiljer sig i styrkor och mellan de olika länderna.

Sammantaget är de indikerade som hormonell ersättningsterapi för gynekologiska och menstruationsrubbingar, medan lägre doser har indikation antikonception.

Meningiom är en sällsynt, oftast godartad tumör som bildas från hjärnhinnorna. Kliniska tecken och symtom på meningiom kan vara ospecifika och kan inkludera förändringar i synen, hörselnedsättning

eller ringningar i öronen, luktförlust, huvudvärk som förvärras med tiden, minnesförlust, kramper eller svaghet i extremiteter.

Nyliga resultat från två franska epidemiologiska kohortstudier visade på ett kumulativt dosberoende samband mellan klormadinonacetat eller nomegestrolacetat och meningiom.^{1;2} Dessa studier baserades på data från den franska sjukförsäkringen (CNAM) och inkluderade en population på 828 499 patienter för klormadinonacetat och 1 060 779 patienter för nomegestrolacetat. Incidensen av meningiom som behandlats med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor som exponerats för hög dos klormadinonacetat (kumulativ dos > 360 mg) eller hög dos nomegestrolacetat (kumulativ dos > 150 mg) och kvinnor som exponerats något för klormadinonacetat (kumulativ dos ≤ 360 mg) eller nomegestrolacetat (kumulativ dos ≤ 150 mg).

Resultat för klormadinonacetat:

Kumulativ dos av klormadinonacetat	Incidensfrekvens (i patientår)	HRadj (95% CI) ^a
Något exponerad (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Exponerad för > 0,36	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 till 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 till 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 till 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Mer än 8.64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Justerat risk (hazard) ratio (HR) baserat på ålder; kumulativ dos och ålder betraktas som tidsberoende variabler.

En kumulativ dos på till exempel 1,44 g kan motsvara cirka 5 månaders behandling med 10 mg/dag.

Resultat för nomegestrolacetat:

Kumulativ dos av nomegestrolacetat	Incidensfrekvens (i patientår)	HRadj (95% CI) ^a
Något exponerad (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Exponerad för > 0,15	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 till 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 till 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Mer än 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Justerat risk (hazard) ratio (HR) baserat på ålder; kumulativ dos och ålder betraktas som tidsberoende variabler.

En kumulativ dos på till exempel 1,2 g kan motsvara 18 månaders behandling med 5 mg/dag under 14 dagar per månad.

Mot bakgrund av dessa data bör behandling med hög dos klormadinonacetat eller hög dos nomegestrolacetat begränsas till situationer där andra läkemedel anses olämpliga. Behandlingen bör begränsas till lägsta effektiva dos och kortaste varaktighet.

Inga nya säkerhetsproblem avseende risken för meningiom i samband med användning av låg dos (2 mg) klormadinonacetat-innehållande läkemedel eller låg dos (2,5 mg) nomegestrolacetat-innehållande preventivmedel kunde identifieras. Men eftersom risken för meningiom ökar med ökande kumulativa doser av produkter som innehåller klormadinonacetat eller nomegestrolacetat, är låg-dosprodukter kontraindicerade hos patienter med meningiom eller anamnes för meningiom där behandlingen bör avbrytas permanent vid tecken och symtom på meningiom.

Biverkningsrapportering

Hälsa- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Företagets kontaktuppgifter

Om du har några frågor angående användningen av klormadinonacetat- eller nomegestrol-innehållande produkter, vänligen kontakta:

Theramex Ireland Limited,
3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1
D01YE64, Ireland
e-mail: medinfo.se@theramex.com

List of literature references:

- 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

EU QPPV, Theramex Ireland Ltd