

08.11.2022

## **Nomegestrolacetat\* og chlormadinonacetat: Tiltag for at mindske risiko for meningeom**

Kære sundhedsperson,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen ønsker Theramex Ireland Limited at oplyse om følgende:

### **Resumé**

- **Produkter, som indeholder chlormadinonacetat (5-10 mg/tablet) eller nomegestrolacetat (3,75-5 mg/tablet), er kun indiceret når anden behandling ikke kan anvendes. Behandlingen skal begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed.**
- **Der er en øget risiko for at udvikle meningeom (enkelt eller multiple) efter brug af chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, primært ved høje doser over længere tid. Denne risiko øges ved kumulative doser.**
- **Produkter, som indeholder chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat er kontraindicerede i patienter med nuværende eller tidligere meningeom.**
- **Patienter bør monitoreres for meningeom i overensstemmelse med sædvanlig klinisk praksis.**
- **Hvis en patient, som er i behandling med chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat, bliver diagnosticeret med meningeom skal behandlingen stoppes permanent.**
- **Der er ikke identificeret nye sikkerhedsfund vedrørende risiko for meningeom ved brug af svangerskabsforebyggende produkter med lav dosis (2 mg) chlormadinonacetat eller produkter med lavdosis (2,5 mg) nomegestrolacetat.**
- **\*I Danmark er nomegestrolacetat kun godkendt i lav dosis i kombination med estradiol til svangerskabsforebyggelse. Chlormadinonacetat er ikke godkendt til markedsføring.**

### **Baggrundsoplysninger**

De nationalt godkendte produkter og ordlyd for indikationerne er forskellige i EU-landene.

I Danmark er der markedsført ét lavdosisprodukt til hormonel svangerskabsforebyggelse, som indeholder nomegestrolacetat i kombination med estradiol.

Meningeom er en sjælden, oftest benign tumor som dannes fra meninges. De kliniske tegn og symptomer på meningeom kan være uspecifikke og kan omfatte synsændringer, høretab eller tinnitus, tab af lugtesans, hovedpine som forværres over tid, hukommelsestab, epileptiske kramper eller ekstremitetslammelser.

Nylige resultater fra to franske epidemiologiske kohorte studier har vist en kumulativ dosisafhængig sammenhæng mellem chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat og meningeom.<sup>1;2</sup>

Disse studier er baseret på data fra den franske sundhedsforsikring (CNAM) og inkluderer en population på 828.499 patienter for chlormadinonacetat og 1.060.779 for nomegestrolacetat.

Incidensen for meningeom behandlet med kirurgi eller med radioterapi blev sammenlignet blandt kvinder udsat for højdosis chlormadinonacetat (kumulativ dosis > 360 mg) eller højdosis nomegestrolacetat (kumulativ dosis > 150 mg) og kvinder som var udsat for begrænsede doser af chlormadinonacetat (kumulativ dosis ≤ 360 mg) eller nomegestrolacetat (kumulativ dosis ≤ 150 mg).

#### Resultater for chlormadinonacetat:

Kumulativ dosis af chlormadinonacetat	Incidens (i patientår)	HRadj (95% CI) <sup>a</sup>
Let eksponeret (≤0,36 g)	6,8/100.000	Ref.
Eksponeret for > 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]
Mere end 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

<sup>a</sup> Adjusted hazard ratio (HR) baseret på alder. Kumulativ dosis og alder anses for tidsafhængige variable.

En kumulativ dosis på 1,44 g svarer for eksempel til omkring 5 måneders behandling med 10 mg/dag.

#### Resultater for nomegestrolacetat:

Kumulativ dosis af nomegestrolacetat	Incidens (i patientår)	HRadj (95% CI) <sup>a</sup>
Let eksponeret (≤0,15 g)	7,0/100.000	Ref.
Eksponeret for > 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]
Mere end 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

<sup>a</sup> Adjusted hazard ratio (HR) baseret på alder. Kumulativ dosis og alder anses for tidsafhængige variable.

<sup>1</sup> 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: [epi-phare rapport acetate chlormadinone avril-2021-1.pdf](#)

<sup>2</sup> 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: [epi-phare rapport acetate nomegestrol avril-2021.pdf](#)

En kumulativ dosis på 1,2 g svarer for eksempel til omkring 18 måneders behandling med 5 mg/dag i 14 dage hver måned.

På baggrund af disse data bør behandling med højdosis chlormadinonacetat eller højdosis nomegestrolacetat kun anvendes, når anden behandling ikke er mulig. Behandlingen skal begrænses til den laveste effektive dosis og kortest mulige varighed.

Der er ikke identificeret nye sikkerhedsfund vedrørende risiko for meningeom ved brug af lavdosis (2 mg) chlormadinonacetat eller lavdosis (2,5 mg) nomegestrolacetat i forbindelse med svangerskabsforebyggelse. Da risikoen for meningeom stiger med øgede kumulative doser af chlormadinonacetat eller nomegestrolacetat er lavdosis-produkter kontraindicerede i patienter med nuværende eller tidligere meningeom. Behandlingen skal stoppes permanent ved tegn og symptomer på meningeom.

### ***Indberetning af bivirkninger***

Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger i forbindelse med brug af nomegestrolacetat til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

[www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

Telefon: + 45 44 88 95 95

### ***Kontakt til virksomheden***

Yderligere oplysninger vedrørende brug af nomegestrolacetat (Zoely) kan fås ved at rette henvendelse til Theramex på [Medinfo.dk@theramex.com](mailto:Medinfo.dk@theramex.com) eller på telefon 78749881.

Med venlig hilsen

Theramex Ireland Limited

3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock,

Dublin 1

D01 YE64 - Irland