

9 listopada 2022

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Octan chlormadynonu i octan nomegestrolu: Środki minimalizacji ryzyka wystąpienia oponiaka

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wymienione poniżej podmioty odpowiedzialne, pragną przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- **Produkty lecznicze zawierające octan chlormadynonu (5-10 mg/tabletkę) lub octan nomegestrolu (3,75-5 mg/tabletkę) są wskazane tylko wtedy, gdy inne interwencje zostaną uznane za nieodpowiednie. Leczenie powinno zostać ograniczone do najmniejszej skutecznej dawki i trwać jak najkrócej.**
- **Istnieje zwiększone ryzyko rozwoju oponiaka (pojedynczego lub mnogiego) po zastosowaniu octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu, szczególnie w dużych dawkach przez dłuższy czas. Ryzyko zwiększa się wraz z dawkami skumulowanymi.**
- **Produkty zawierające octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu są przeciwwskazane u pacjentów z oponiakiem lub oponiakiem w wywiadzie.**
- **Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia oponiaka zgodnie z praktyką kliniczną.**
- **Jeśli u pacjenta leczonego octanem chlormadynonu lub octanem nomegestrolu zostanie zdiagnozowany oponiak, leczenie należy na stałe przerwać.**

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Produkty lecznicze zatwierdzone na poziomie krajowym oraz sformułowanie ich wskazań mogą różnić się w poszczególnych krajach Unii Europejskiej (UE).

Wskazania terapeutyczne dla monoterapii dużymi dawkami octanu nomegestrolu 5 mg, u kobiet przed menopauzą obejmują leczenie zaburzenia miesiączkowania związane ze zmniejszonym wydzielaniem lub brakiem wydzielania progesteronu. Małe dawki zawierające octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu w połączeniu z estrogenem są wskazane jako hormonalne środki antykoncepcyjne.

Oponiak jest rzadkim, najczęściej łagodnym nowotworem, który tworzy się z opon mózgowo-rdzeniowych. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oponiaka mogą być niespecyficzne i mogą obejmować zaburzenia widzenia, utratę słuchu lub dzwonienie w uszach, utratę węchu, ból głowy, który nasila się z czasem, utratę pamięci, napady drgawek lub osłabienie siły kończyn.

Ostatnio w dwóch francuskich epidemiologicznych badaniach kohortowych zaobserwowano zależny od skumulowanej dawki związek między octanem chlormadynonu lub octanem nomegestrolu a oponiakami.^{1,2} Badania były oparte na danych z francuskiego ubezpieczenia zdrowotnego (CNAM - Caisse nationale de l'assurance maladie) i obejmowały populację 828 499 pacjentów w przypadku octanu chlormadynonu i 1 060 779 w przypadku octanu nomegestrolu. Częstość występowania oponiaka leczonego chirurgicznie lub radioterapią porównano między kobietami narażonymi na duże dawki octanu chlormadynonu (dawka skumulowana > 360 mg) lub octanu nomegestrolu (dawka skumulowana > 150 mg), a kobietami w niewielkim stopniu narażonymi na działanie octanu chlormadynonu (dawka skumulowana ≤ 360 mg) lub octanu nomegestrolu (dawka skumulowana ≤ 150 mg).

Wyniki dla octanu chlormadynonu:

Skumulowana dawka octanu chlormadynonu	Częstość występowania (w pacjento-latach)	HRadj (95% CI) ^a
Nieznaczne narażenie (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Narażenie > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 do 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 do 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 do 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
> 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Współczynnik ryzyka skorygowany (HRadj) na podstawie wieku; skumulowaną dawkę i wiek uważa się za zmienne zależne od czasu.

Na przykład skumulowana dawka 1,44 g może odpowiadać około 5 miesiącom leczenia dawką 10 mg/dobę.

Wyniki dla octanu nomegestrolu:

Skumulowana dawka octanu nomegestrolu	Częstość występowania (w pacjento-latach)	HRadj (95% CI) ^a
Nieznaczne narażenie (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Narażenie > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 do 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 do 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
> 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Współczynnik ryzyka (HRadj) skorygowany na podstawie wieku; skumulowaną dawkę i wiek uważa się za zmienne zależne od czasu.

Na przykład skumulowana dawka 1,2 g może odpowiadać 18 miesiącom leczenia dawką 5 mg/dobę przez 14 dni każdego miesiąca.

W świetle tych danych leczenie dużymi dawkami octanu chlormadynonu lub octanu nomegestrolu należy ograniczyć do sytuacji, w których alternatywne leczenie lub interwencje są niedostępne lub uznane

za nieodpowiednie. Leczenie powinno zostać ograniczone do najmniejszej skutecznej dawki i trwać jak najkrócej.

Nie zidentyfikowano nowych kwestii bezpieczeństwa dotyczących ryzyka wystąpienia oponiaka związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających małą dawkę (2 mg) octanu chlormadynonu lub środków antykoncepcyjnych zawierających małą dawkę (2,5 mg) octanu nomegestrolu. Jednakże, ponieważ ryzyko wystąpienia oponiaka zwiększa się wraz ze wzrostem skumulowanych dawek produktów zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu, małe dawki produktu są przeciwwskazane u pacjentów z oponiakami lub oponiakami w wywiadzie, a leczenie należy trwale przerwać w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów oponiaka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących produkty zawierające octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu, zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel. +48 22 49 21 301 faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl/view-smz/login>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest również na stronie: www.urpl.gov.pl

Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

Podejrzanie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań dotyczących stosowania produktów zawierających chlormadynon lub nomegestrol prosimy o kontakt:

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu leczniczego	Dane kontaktowe do zgłaszania działań niepożądanych
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.	Belara Belara Conti	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. Dział Medyczny ul. ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki e-mail: lekalert@grodzisk.rgnet.org tel.: +48 22 755 96 48
Theramex Ireland Limited	Lutenyl Zoely	e-mail: Informacjamedyczna.pl@theramex.com tel.: +48 22 307 71 66
Symphar Sp. z o.o.	Symbella	Symphar Sp. z o.o. ul. Koszykowa 65 00-667 Warszawa Polska e-mail: pv@symphar.com tel. + 48 22 822 93 06

SUN-FARM Sp. z o.o.	Madinette	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki e-mail: sunalert@sunfarm.pl tel.: +48 22 350 66 69
---------------------	-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych i dotyczy wymienionych produktów leczniczych zawierających octan chlormadynonu lub octan nomegestrolu

Wykaz piśmiennictwa:

- 1) Nguyen P i wsp. (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". Dostępne na: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf
- 2) Nguyen P i wsp. (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". Dostępne na: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

z upoważnienia Prezesa
Andrzej Czesławski
Dyrektor
/dokument podpisany elektronicznie/