



7 november 2022

## **Belangrijke risico-informatie: Chloormadinonacetaat en nomegestrolacetaat: Maatregelen om het risico op meningeom te minimaliseren**

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Theramex Ireland Limited u graag informeren over:

### ***Samenvatting***

- **Geneesmiddelen die chloormadinonacetaat (5-10 mg/tablet) of nomegestrolacetaat (3,75 -5 mg/tablet) bevatten, zijn alleen geïndiceerd wanneer andere interventies als ongeschikt worden beschouwd. De behandeling moet worden beperkt tot de laagste effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.**
- **Er is een verhoogd risico op het ontwikkelen van meningeomen (enkelvoudig of meervoudig) na gebruik van chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat. Voornamelijk als gedurende een langere tijd een hoge dosis wordt gebruikt. Het risico stijgt naarmate de cumulatieve dosering toeneemt.**
- **Gebruik van chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaatbevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bestaand meningeom of een voorgeschiedenis van meningeom.**
- **Patiënten moeten worden gecontroleerd op meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk.**
- **Wanneer bij een patiënt die wordt behandeld met chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat de diagnose meningeom wordt gesteld, moet de behandeling met deze producten permanent worden stopgezet.**

### ***Aanvullende informatie***

De nationaal geregistreerde producten en de goedgekeurde indicaties variëren per EU-land.

Therapeutische indicaties voor chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat monotherapie met een

hoge dosis van respectievelijk 5-10 mg/dag en 3.75-5 mg/dag bij vrouwen omvatten onder andere: menstruatiestoornissen bij premenopauzale vrouwen gebonden aan een onvoldoende of afwezige progesteronsecretie (zoals stoornissen in de menstruatiecyclus, functionele uterusbloedingen of functionele symptomen voor of tijdens de menstruatie). Een lage dosis chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat in combinatie met een oestrogeen is geïndiceerd als hormonale anticonceptiva.

In Nederland is alleen Zoely (met 2,5 mg nomegestrolacetaat/en 1,5 mg estradiol) op de markt.

Meningeoom is een zeldzame, meestal goedaardige tumor van de hersenvliezen. Klinische tekenen en symptomen van meningeoom kunnen specifiek zijn en omvatten veranderingen in het gezichtsvermogen, gehoorverlies of oorsuizen, reukverlies, hoofdpijn die met de tijd verergert, geheugenverlies, epileptische aanvallen en krachtverlies in de ledematen.

Resultaten van twee recente Franse epidemiologische cohortstudies hebben een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond tussen chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat en het ontstaan van meningeomen.<sup>1,2</sup> Deze onderzoeken waren gebaseerd op gegevens van een Franse zorgverzekering (CNAM) en omvatten een populatie van 828.499 vrouwen die chloormadinonacetaat en 1.060.779 vrouwen die nomegestrolacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan een hoge dosis chloormadinonacetaat (cumulatieve dosis > 360 mg) of een hoge dosis nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis > 150 mg) en vrouwen die in lichte mate werden blootgesteld aan chloormadinonacetaat (cumulatieve dosis ≤ 360 mg) of nomegestrolacetaat (cumulatieve dosis ≤ 150 mg). De belangrijkste resultaten staan weergegeven in onderstaande tabellen.

**Resultaten voor chloormadinonacetaat:**

<b>Cumulatieve dosis chloormadinonacetaat</b>	<b>Incidentie (in patiëntjaren)</b>	<b>HR<sub>gecorrigeerd</sub> (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Lichte mate van blootstelling (≤0,36 g)</b>	<b>6,8/100 000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Blootgesteld aan &gt; 0,36</b>	<b>18,5/100 000</b>	<b>4,4 [3,4-5,8]</b>
<b>1,44 tot 2,88 g</b>	<b>11,3/100 000</b>	<b>2,6 [1,4-4,7]</b>
<b>2,88 tot 5,76 g</b>	<b>12,4/100 000</b>	<b>2,5 [1,5-4,2]</b>
<b>5,76 tot 8,64 g</b>	<b>23,9/100 000</b>	<b>3,8 [2,3-6,2]</b>
<b>Meer dan 8,64 g</b>	<b>47,0/100 000</b>	<b>6,6 [4,8-9,2]</b>

<sup>a</sup> gecorrigeerd op basis van leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen.

Een cumulatieve dosis van 1,44 g kan overeenkomen met ongeveer 5 maanden behandeling met 10 mg/dag.

**Resultaten voor nomegestrolacetaat:**

<b>Cumulatieve dosis nomegestrolacetaat</b>	<b>Incidentie (in patiëntjaren)</b>	<b>HR gecorrigeerd (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Lichte mate van blootstelling (≤0,15 g)</b>	<b>7,0/100 000</b>	<b>Ref.</b>
<b>Blootgesteld aan &gt; 0,15</b>	<b>19,3/100 000</b>	<b>4,5 [3,5-5,7]</b>
<b>1,2 tot 3,6 g</b>	<b>17,5/100 000</b>	<b>2,6 [1,8-3,8]</b>
<b>3,6 tot 6 g</b>	<b>27,6/100 000</b>	<b>4,2 [2,7-6,6]</b>
<b>Meer dan 6 g</b>	<b>91,5/100 000</b>	<b>12,0 [8,8-16,5]</b>

<sup>a</sup> gecorrigeerd op basis van leeftijd; cumulatieve dosis en leeftijd beschouwd als tijdsafhankelijke variabelen.

Een cumulatieve dosis van 1,2 g kan overeenkomen met 18 maanden behandeling met 5 mg/dag gedurende 14 dagen per maand.

Op basis van deze resultaten moet de behandeling met een hoge dosis chloormadinonacetaat of een hoge dosis nomegestrolacetaat worden beperkt tot situaties waarin andere behandelingen of interventies niet beschikbaar zijn of als ontoereikend worden beschouwd. De behandeling moet worden beperkt tot de laagst mogelijke effectieve dosis en de kortst mogelijke duur.

Er kon geen verhoogd risico op meningeomen worden aangetoond bij gebruik van producten met een lage dosis chloormadinonacetaat (2 mg) of laag gedoseerde (2,5 mg) nomegestrolacetaat bevattende anticonceptiva. Echter, omdat het risico op meningeomen toeneemt naarmate de cumulatieve doses van chloormadinonacetaat of nomegestrolacetaat toeneemt, zijn laag gedoseerde producten gecontra-indiceerd bij patiënten met een meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom en moet de behandeling permanent worden stopgezet in geval van tekenen en symptomen van meningeoom.

**Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Zoely, kunt u contact opnemen met de medische afdeling van Theramex Netherlands B.V., te bereiken via telefoonnummer 020 717 68 84, of via [medinfo.nl@theramex.com](mailto:medinfo.nl@theramex.com).

Met vriendelijke groet,

Theramex Netherlands B.V.

**Lijst van literatuurreferenties:**

- 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". Verkrijgbaar bij: [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" . Verkrijgbaar bij: [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)

Namens de betrokken vergunninghouders,

Nationaal contactpersoon voor geneesmiddelenbewaking  
Theramex Ireland Limited