

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

9 novembre 2022

Clormadinone acetato e nomegestrolo acetato: misure per ridurre al minimo il rischio di meningioma

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti clomadinone acetato e nomegestrolo acetato in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto

- **I medicinali contenenti clormadinone acetato (5-10 mg/compressa) o nomegestrolo acetato (3,75-5 mg/compressa) sono indicati solo quando altri interventi sono considerati inappropriati. Il trattamento deve essere limitato alla dose efficace più bassa e alla durata più breve.**
- **Esiste un rischio aumentato di sviluppare meningioma (singolo o multiplo) dopo l'uso di clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, soprattutto a dosi elevate per un periodo di tempo prolungato. Il rischio aumenta con il cumulo delle dosi.**
- **I prodotti contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato sono controindicati nelle pazienti con meningioma o con una storia di meningioma.**
- **Le pazienti devono essere monitorate per i meningiomi in accordo con la pratica clinica.**
- **Se ad una paziente trattata con clormadinone acetato o nomegestrolo acetato viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.**

Dati disponibili sulla sicurezza

Le indicazioni terapeutiche per nomegestrolo acetato in monoterapia ad alte dosi, dose di 5 mg, nelle donne includono la terapia sostitutiva in tutte le turbe ginecologiche legate ad insufficienza luteinica: turbe del ciclo mestruale (menometrorragia, amenorrea secondaria, emorragia uterina funzionale, specie nel periodo della premenopausa); dismenorrea; sindrome premestruale; trattamento delle turbe della menopausa (in associazione con estrogeni per bilanciarne l'effetto sull'endometrio). In combinazione con estradiolo, il nomegestrolo acetato nel dosaggio di 3,75

mg è indicato anche per il trattamento della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza di estrogeni nelle donne da almeno 6 mesi dall'ultima mestruazione. Come contraccettivi ormonali sono indicate basse dosi contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato in combinazione con un estrogeno.

Il meningioma è un tumore raro, nella maggior parte dei casi benigno, che si forma nelle meningi. I segni e i sintomi clinici del meningioma possono essere aspecifici e comprendere alterazioni della vista, perdita dell'udito o ronzio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiorano con il tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza alle estremità.

Recentemente, i risultati di due studi epidemiologici di coorte francesi hanno evidenziato un'associazione dose-dipendente cumulativa tra clormadinone acetato o nomegestrolo acetato e meningioma.^{1,2} Questi studi erano basati sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e includevano una popolazione di 828.499 pazienti per clormadinone acetato e 1.060.779 per nomegestrolo acetato. L'incidenza del meningioma trattato con chirurgia o radioterapia è stata confrontata tra donne esposte ad alte dosi di clormadinone acetato (dose cumulativa > 360 mg) o ad alte dosi di nomegestrolo acetato (dose cumulativa > 150 mg) e donne leggermente esposte a clormadinone acetato (dose cumulativa dose ≤ 360 mg) o nomegestrolo acetato (dose cumulativa ≤ 150 mg).

Risultati per clormadinone acetato:

Dose cumulativa di clormadinone acetato	Tasso di incidenza (in anni-paziente)	HRadj (95% CI) ^a
Leggermente esposto (≤0,36 g)	6,8/100.000	Rif.
Esposto a > 0,36	18,5/100.000	4,4 [3,4-5,8]
Da 1,44 a 2,88 g	11,3/100.000	2,6 [1,4-4,7]
Da 2,88 a 5,76 g	12,4/100.000	2,5 [1,5-4,2]
Da 5,76 a 8,64 g	23,9/100.000	3,8 [2,3-6,2]
Più di 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8-9,2]

^a Hazard ratio (HR) aggiustato in base all'età; dose cumulativa ed età considerate come variabili tempo-dipendenti.

Ad esempio, una dose cumulativa di 1,44 g può corrispondere a circa 5 mesi di trattamento con 10 mg/die.

Risultati per nomegestrolo acetato:

Dose cumulativa di nomegestrolo acetato	Tasso di incidenza (in anni-paziente)	HRadj (95% CI) ^a
Leggermente esposto (≤0,15 g)	7,0/100.000	Rif.
Esposto a > 0,15	19,3/100.000	4,5 [3,5-5,7]

Da 1,2 a 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8-3,8]
Da 3,6 a 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7-6,6]
Più di 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8-16,5]

^a Hazard ratio (HR) aggiustato in base all'età; dose cumulativa ed età considerate come variabili tempo-dipendenti.

Ad esempio, una dose cumulativa di 1,2 g può corrispondere a 18 mesi di trattamento con 5 mg/die per 14 giorni al mese.

Alla luce di questi dati, il trattamento con clormadinone acetato ad alte dosi o nomegestrolo acetato ad alte dosi deve essere limitato alle situazioni in cui altri interventi sono considerati inappropriati. Il trattamento deve essere limitato alla dose efficace più bassa e alla durata più breve.

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza relativi al rischio di meningioma associato all'uso di medicinali contenenti clormadinone acetato a basse dosi (2 mg) o di contraccettivi contenenti nomegestrolo acetato a basse dosi (2,5 mg). Tuttavia, poiché il rischio di meningioma aumenta con l'aumento delle dosi cumulative di prodotti contenenti clormadinone acetato o nomegestrolo acetato, i prodotti a basse dosi sono controindicati nei pazienti con meningioma o storia di meningioma e il trattamento deve essere interrotto definitivamente in caso di segni e sintomi di meningioma.

Invito alla segnalazione

La segnalazione di sospette reazioni avverse è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare eventuali reazioni avverse sospette seguite all'assunzione di clormadinone o nomegestrolo tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Punto di contatto aziendale

In caso di domande sull'uso di prodotti contenenti clormadinone o nomegestrolo, contattare:

Società	Contatti
Gedeon Richter Plc.	drugsafety.it@gedeonrichter.eu
Sandoz SpA	drug_safety.italy@novartis.com
Mylan Italia S.r.l. A Viartis Company	pv.italia@viartis.com
Theramex Italy Srl	medinfo.it@theramex.com

Riferimenti

- 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". Disponibile in: 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". Disponibile in: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.