



17.11.2022

## **Chlormadinonacetat und Nomegestrolacetat: Maßnahmen zur Minimierung des Meningeomrisikos**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von chlormadinon- und nomegestrolhaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### ***Zusammenfassung***

- **Arzneimittel, die Chlormadinonacetat (5 – 10 mg/Tablette) oder Nomegestrolacetat (3,75 – 5 mg/Tablette) enthalten, sind nur dann angezeigt, wenn andere Maßnahmen als ungeeignet angesehen werden. Die Behandlung sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer beschränkt werden.**
- **Nach der Anwendung von Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Meningeomen (einzeln oder multipel), vor allem bei hohen Dosen über einen längeren Zeitraum. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis.**
- **Produkte, die Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat enthalten, sind bei Patientinnen mit einem bestehenden Meningeom oder einem Meningeom in der Vorgeschichte kontraindiziert.**
- **Die Patientinnen sollten in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis auf Meningeome überwacht werden.**
- **Wenn bei einer mit Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat behandelten Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung dauerhaft eingestellt werden.**

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Die auf nationaler Ebene zugelassenen Arzneimittel und der Wortlaut der Indikationen sind in den einzelnen EU-Ländern unterschiedlich. In Deutschland sind lediglich niedrig dosierte chlormadinon- oder nomegestrolhaltige Arzneimittel zugelassen. Zu den Anwendungsgebieten einer niedrigdosierten (2 mg) Chlormadinonacetat-Monotherapie gehören:

- Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen z. B. in der Postmenopause, bei Gonadendysgenese;
- sekundäre Amenorrhoe nach positivem Gestagentest;
- dysfunktionelle Blutungen insbesondere nach der Menarche oder im Klimakterium, in anovulatorischen Zyklen, bei Follikelpersistenz;
- unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe;
- Mastodynie;
- Gestagentest zur Diagnostik.

Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat in niedriger Dosierung in Kombination mit einem Estrogen sind als hormonelle Verhütungsmittel zugelassen.

Ein Meningeom ist ein seltener, meist gutartiger Tumor, der sich aus den Meningen bildet. Die klinischen Anzeichen und Symptome eines Meningeoms können unspezifisch sein und Sehveränderungen, Hörverlust oder Ohrensausen, Geruchsverlust, sich mit der Zeit verschlimmernde Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle oder Schwäche der Extremitäten umfassen.

Vor Kurzem wurde in zwei französischen epidemiologischen Kohortenstudien ein kumulativer, dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Chlormadinonacetat oder Nomegestrolacetat und Meningeomen beobachtet<sup>1;2</sup>. Diese Studien basierten auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfassten eine Population von 828.499 Patientinnen für Chlormadinonacetat und 1.060.779 für Nomegestrolacetat. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde verglichen zwischen Frauen, die hochdosiertem Chlormadinonacetat (kumulative Dosis > 360 mg) oder hochdosiertem Nomegestrolacetat (kumulative Dosis > 150 mg) ausgesetzt waren, und Frauen, die lediglich eine geringe Exposition gegenüber Chlormadinonacetat (kumulative Dosis ≤ 360 mg) oder Nomegestrolacetat (kumulative Dosis ≤ 150 mg) hatten.

**Ergebnisse für Chlormadinonacetat:**

Kumulative Dosis von Chlormadinonacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR <sub>adj</sub> (95 % KI) <sup>a</sup>
Leicht exponiert ( $\leq 0,36$ g)	6,8/100.000	Ref.
Exponiert mit $> 0,36$ g	18,5/100.000	4,4 [3,4 - 5,8]
1,44 bis 2,88 g	11,3/100.000	2,6 [1,4 - 4,7]
2,88 bis 5,76 g	12,4/100.000	2,5 [1,5 - 4,2]
5,76 bis 8,64 g	23,9/100.000	3,8 [2,3 - 6,2]
Mehr als 8,64 g	47,0/100.000	6,6 [4,8 - 9,2]

<sup>a</sup> Bereinigte Hazard Ratio (HR) auf der Grundlage des Alters; kumulative Dosis und Alter werden als zeitabhängige Variablen betrachtet.

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,44 g kann einer etwa 5-monatigen Behandlung mit 10 mg/Tag entsprechen.

**Ergebnisse für Nomegestrolacetat:**

Kumulative Dosis von Nomegestrolacetat	Inzidenzrate (in Patientenjahren)	HR <sub>adj</sub> (95 % KI) <sup>a</sup>
Leicht exponiert ( $\leq 0,15$ g)	7,0/100.000	Ref.
Exponiert mit $> 0,15$ g	19,3/100.000	4,5 [3,5 - 5,7]
1,2 bis 3,6 g	17,5/100.000	2,6 [1,8 - 3,8]
3,6 bis 6 g	27,6/100.000	4,2 [2,7 - 6,6]
Mehr als 6 g	91,5/100.000	12,0 [8,8 - 16,5]

<sup>a</sup> Bereinigte Hazard Ratio (HR) auf der Grundlage des Alters; kumulative Dosis und Alter werden als zeitabhängige Variablen betrachtet.

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 1,2 g kann einer 18-monatigen Behandlung mit 5 mg/Tag für 14 Tage pro Monat entsprechen.

Angesichts dieser Daten sollte die Behandlung mit hochdosiertem Chlormadinonacetat oder hochdosiertem Nomegestrolacetat auf Situationen beschränkt werden, in denen alternative Maßnahmen als ungeeignet erachtet werden. Die Behandlung sollte auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer beschränkt werden.

Es konnten keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines Meningeomrisikos im Zusammenhang mit der Anwendung von chlormadinonacetathaltigen Arzneimitteln in niedriger Dosierung (2 mg) oder nomegestrolacetathaltigen Verhütungsmitteln in niedriger Dosierung (2,5 mg) festgestellt werden. Da jedoch das Risiko eines Meningeoms mit zunehmender kumulativer Dosis von chlormadinonacetat- oder nomegestrolacetathaltigen Arzneimitteln ansteigt, sind niedrigdosierte Produkte bei Patientinnen mit bestehendem Meningeom oder einem Meningeom in der Vorgeschichte kontraindiziert und die Behandlung sollte bei Anzeichen und Symptomen eines Meningeoms dauerhaft eingestellt werden.

### ***Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **chlormadinon- und nomegestrolhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

### ***Kontaktinformationen der Unternehmen***

Sollten Sie Fragen zur Anwendung von chlormadinon- oder nomegestrolhaltigen Arzneimitteln haben, kontaktieren Sie bitte:

acis Arzneimittel GmbH, Lil-Dagover-Ring 7, 82031 Grünwald, [www.acis.de](http://www.acis.de)

ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlin, [www.besins-healthcare.de](http://www.besins-healthcare.de)

biomo pharma GmbH, Josef-Dietzgen-Str. 3, 53773 Hennef, [www.biomopharma.de](http://www.biomopharma.de)

EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurim.de](http://www.eurim.de)

Exeltis Germany GmbH, Adalperostr. 84, 85737 Ismaning, [www.exeltis.de](http://www.exeltis.de)

Gedeon Richter Pharma GmbH, Ettore-Bugatti-Straße 6-14, 51149 Köln, [www.gedeonrichter.de](http://www.gedeonrichter.de)

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)

Hormosan Pharma GmbH, Hanauer Landstraße 139-143, 60314 Frankfurt, [www.hormosan.de](http://www.hormosan.de)

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Straße 15, 07745 Jena, [www.jenapharm.de](http://www.jenapharm.de)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

MEDA Pharma GmbH & Co. KG (A Viatrix Company), Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg, [www.viatrix.de](http://www.viatrix.de)

mibe GmbH Arzneimittel, Münchner Straße 15, 06796 Brehna, [www.mibe.de](http://www.mibe.de)

Mylan Germany GmbH (A Viatrix Company), Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf, [www.viatrix.de](http://www.viatrix.de)

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)

Theramex Ireland Limited 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64, Irland

Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt, [www.zentiva.de](http://www.zentiva.de)

### ***Literaturverzeichnis***

<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". Abrufbar unter: [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)

<sup>2)</sup> Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien: une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Abrufbar unter: [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)