

## **Kloormadinoonatsetaat ja nomegestroolatsetaat: meetmed meningioomi riski minimeerimiseks**

Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Theramex kooskõlas Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovib teid teavitada järgmisest:

### **Kokkuvõte:**

- **Kloormadinoonatsetaati (5-10 mg tabletid) või nomegestroolatsetaati (3,75-5 mg tabletid) sisaldavad ravimid on näidustatud ainult juhtudel, kui muu ravi ei ole asjakohane. Ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega.**
- **Peamiselt suurte annuste kasutamisel pikema aja jooksul on suurem risk (üksik- või hulgi-) meningioomi tekkeks, risk suureneb annuste kumuleerumisel.**
- **Kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavad ravimid on vastunäidustatud patsientidel, kellel on käesolevalt või anamneesis meningioom.**
- **Patsiente tuleb jälgida meningioomide suhtes vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale.**
- **Kui kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati saaval patsiendil diagnoositakse meningioom, tuleb ravi lõplikult lõpetada – see kehtib ka Eestis turustatavate väikses annuses (2 mg) kloormadinoonatsetaati (Belara, Clormetin) ja nomegestrooli (Zoely) sisaldavate rasedumisvastaste ravimite kohta**

### **Ohutusprobleemi taust**

Eestis suures annuses kloormadinoonatsetaati või nomegestroolatsetaati sisaldavaid ravimeid ei turustada. Väikses annuses (2 mg) kloormadinoonatsetaadi kombinatsioon etünüülöstradioliga (Belara, Clormetin) ja nomegestrool kombinatsioonis etünüülöstradioliga (Zoely) on näidustatud raseduse vältimiseks.

Meningioom on haruldane, enamasti healoomuline kasvaja, mis moodustub ajukelmetest. Meningioomi kliinilised nähud ja sümptomid võivad olla ebaspetsiifilised ja hõlmata nägemise muutusi, kuulmislangust või kohinat kõrvades, lõhnataju kadu,

peavalusid, mis aja jooksul süvenevad, mälukaotust, krampihoogusid või jäsemete nõrkust.

Hiljuti näitasid kahe Prantsuse epidemioloogilise kohortuuringu tulemused kumulatiivset annusest sõltuvat seost kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi ja meningioomi vahel.<sup>1;2</sup> Uuringud põhinesid Prantsuse tervisekindlustuse (CNAM) andmetel ja hõlmasid 828 499 patsienti kloormadinoonatsetaadi ja 1 060 779 patsienti nomegestroolatsetaadi rühmas. Operatsiooni või kiiritusraviga ravitud meningioomi esinemissagedust võrreldi suurtes annustes kloormadinoonatsetaati (kumulatiivne annus > 360 mg) või nomegestroolatsetaati (kumulatiivne annus > 150 mg) tarvitanud naiste ja madala eskpositsiooniga kloormadinoonatsetaadi (kumulatiivne annus ≤ 360 mg) või nomegestroolatsetaadi (kumulatiivne annus ≤ 150 mg) naiste vahel.

Kloormadinoonatsetaadi tulemused:

<b>Kloormadinoonatsetaadi kumulatiivne doos</b>	<b>Juhtumite sagedus (patsient-aastates)</b>	<b>HRadj (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Vähene eksponeeritus (≤0.36 g)</b>	<b>6.8/100,000</b>	<b>Ref.</b>
<b>&gt; 0.36</b>	<b>18.5/100,000</b>	<b>4.4 [3.4-5.8]</b>
<b>1.44 to 2.88 g</b>	<b>11.3/100,000</b>	<b>2.6 [1.4-4.7]</b>
<b>2.88 to 5.76 g</b>	<b>12.4/100,000</b>	<b>2.5 [1.5-4.2]</b>
<b>5.76 to 8.64 g</b>	<b>23.9/100,000</b>	<b>3.8 [2.3-6.2]</b>
<b>Rohkem kui 8.64 g</b>	<b>47.0/100,000</b>	<b>6.6 [4.8-9.2]</b>

<sup>a</sup> Vanusele kohandatud ohumäär (HR); kumulatiivne annus ja vanus loetakse ajast sõltuvateks muutujateks.

Näiteks 1,44 g kumulatiivne annus võiks vastata ligikaudu 5-kuulisele ravile 10 mg/päevas.

Nomegestroolatsetaadi tulemused:

<b>Nomegestroolatsetaadi kumulatiivne doos</b>	<b>Juhtumite sagedus (patsient-aastates)</b>	<b>HRadj (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Vähene eksponeeritus(≤0.15 g)</b>	<b>7.0/100,000</b>	<b>Ref.</b>
<b>&gt; 0.15</b>	<b>19.3/100,000</b>	<b>4.5 [3.5-5.7]</b>
<b>1.2 to 3.6 g</b>	<b>17.5/100,000</b>	<b>2.6 [1.8-3.8]</b>

<b>3.6 to 6 g</b>	<b>27.6/100,000</b>	<b>4.2 [2.7-6.6]</b>
<b>Rohkem kui 6 g</b>	<b>91.5/100,000</b>	<b>12.0 [8.8-16.5]</b>

<sup>a</sup> Vanusele kohandatud ohumäär (HR); kumulatiivne annus ja vanus loetakse ajast sõltuvateks muutujateks.

Näiteks 1,2 g kumulatiivne annus võiks vastata 18-kuulisele ravile 5 mg/päevas 14 päeva jooksul iga kuu.

Neid andmeid silmas pidades peaks ravi suurtes annustes kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadiga piirduma olukordadega, kus muud ravi peetakse sobimatuks. Ravi peab piirduma väikseima efektiivse annuse ja lühima kestusega.

Väikeses annuses (2 mg) kloormadinoonatsetaati või väikeses annuses (2,5 mg) nomegestroolatsetaati sisaldavate rasestumisvastaste ravimite kasutamisega seotud suurenenud meningioomiriski ei leitud. Kuid kuna meningioomi risk tõuseb koos kloormadinoonatsetaadi või nomegestroolatsetaadi sisaldavate preparaatide kumulatiivse annuse suurenemisega, on ka väikeses annuses ravimid vastunäidustatud käesolevalt meningioomiga või meningioomiga anamneesis patsientidele ning meningioomi nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi lõplikult lõpetada.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

*Kõigist tõsistest kõrvaltoimetest tuleb teavitada Raviametit või müügiloa hoidjat. Teatada võib ka mittetõsistest kõrvaltoimetest.*

### **Müügiloahoidja kontaktandmed**

Theramex Ireland Ltd.  
 Email : [medinfo.ee@theramex.com](mailto:medinfo.ee@theramex.com)  
 Tel: [+372-8803472](tel:+372-8803472)

Kui teil on küsimusi kloormadinooni või nomegestrooli sisaldavate toodete kasutamise kohta, võtke ühendust müügiloa hoidjaga.

### **Kirjanduse viidete loetelu:**

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". Available at:

[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" . Available at: [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)