

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la Belgique)
et du Ministère de la Santé – Direction de la Santé (pour le Grand-
Duché de Luxembourg)**

07/11/2022

Communication directe aux professionnels de la santé

**Acétate de chlormadinone et acétate de nomégestrol : mesures de
minimisation du risque de méningiome**

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la santé, Division de la pharmacie et des médicaments (DPM), Theramex Ireland Limited, Ceres Pharma NV, Gedeon Richter Plc et Stragen Nordic A/S souhaitent vous informer sur les points suivants :

Résumé

- **Les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone (5 - 10 mg/comprimé) ou de l'acétate de nomégestrol (3,75 - 5 mg/comprimé) sont uniquement indiqués lorsque les autres traitements sont jugés inappropriés. Le traitement doit être limité à la dose minimale efficace et à la durée la plus courte possible.**
- **Il y a un risque accru de développer un méningiome (simple ou multiple) suite à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, principalement à de fortes doses et en cas d'utilisation prolongée. Le risque s'accroît avec des doses cumulées.**
- **Les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol sont contre-indiqués chez les patientes présentant un méningiome ou un antécédent de méningiome.**
- **Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique.**
- **Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée avec de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, le traitement doit être arrêté définitivement.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Les indications thérapeutiques de fortes doses d'acétate de nomégestrol en monothérapie à la dose de 5 mg incluent troubles menstruels chez les femmes préménopausées liés à une sécrétion de progestérone insuffisante ou absente (tels que des perturbations du cycle menstruel, des saignements utérins fonctionnels ou des symptômes fonctionnels avant ou pendant les menstruations).

Les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose en association à un estrogène sont indiqués comme contraceptifs hormonaux.

Le méningiome est une tumeur rare, le plus souvent bénigne, qui se forme à partir des méninges. Les signes et symptômes cliniques du méningiome peuvent être non spécifiques et inclure des troubles de la vision, une perte de l'audition ou des acouphènes, une perte de l'odorat, des céphalées qui s'aggravent au fil du temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives ou une faiblesse dans les extrémités.

Les résultats de deux études épidémiologiques françaises de cohorte ont montré une association entre l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de nomégestrol et le risque de méningiome, dépendante de la dose cumulée^{1,2}. Ces études se sont appuyées sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et ont inclus une population de 828 499 femmes traitées par de l'acétate de chlormadinone et 1 060 779 femmes traitées par de l'acétate de nomégestrol. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de chlormadinone à forte dose (dose cumulée > 360 mg) ou à l'acétate de nomégestrol à forte dose (dose cumulée > 150 mg) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de chlormadinone (dose cumulée ≤ 360 mg) ou à l'acétate de nomégestrol (dose cumulée ≤ 150 mg).

Résultats pour l'acétate de chlormadinone :

Dose cumulée d'acétate de chlormadinone	Taux d'incidence (en patient- années)	HR ajusté (IC à 95%) ^a
Faiblement exposée (≤ 0,36 g)	6,8/100 000	Réf.
Exposée à > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 à 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 à 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 à 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Plus de 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme variables dépendantes du temps.

Par exemple, une dose cumulée de 1,44 g peut correspondre à environ 5 mois de traitement à 10 mg/jour.

Résultats pour l'acétate de nomégestrol :

Dose cumulée d'acétate de nomégestrol	Taux d'incidence (en patient- années)	HR ajusté (IC à 95%) ^a
Faiblement exposée (≤ 0,15 g)	7,0/100 000	R2f.
Exposée à > 0,15	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 à 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 à 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Plus de 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'âge ; dose cumulée et âge considérés comme variables dépendantes du temps.

Par exemple, une dose cumulée de 1,2 g peut correspondre à 18 mois de traitement à 5 mg/jour pendant 14 jours chaque mois.

Compte tenu de ces données, le traitement par de fortes doses d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol doit être limité aux situations dans lesquelles d'autres traitements sont considérés comme inappropriés. De plus, le traitement doit être limité à la dose minimale efficace et à la durée la plus courte possible.

Aucune nouvelle problématique de sécurité n'a été identifiée concernant le risque de méningiome associé à l'utilisation de médicaments contraceptifs contenant de l'acétate de chlormadinone à faible dose (2 mg) ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose (2,5 mg). Cependant, puisque le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone et de l'acétate de nomégestrol à faible dose sont contre-indiqués chez les patientes présentant un méningiome ou ayant un antécédent de méningiome, et le traitement doit être arrêté définitivement en cas de signes et de symptômes de méningiome.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol à :

Pour la Belgique : la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Pour le Grand-Duché de Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance.

Pour la Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg :

Les effets indésirables liés à l'utilisation de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol peuvent également être signalés au service de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné (voir ci-dessous « Demande d'informations complémentaires »).

Demande d'informations complémentaires

Pour plus d'informations sur l'utilisation de médicaments contenant de la chlormadinone ou du nomégestrol, veuillez prendre contact avec les firmes pharmaceutiques responsables mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Titulaire :	Coordonnées :
Theramex Ireland Limited	Theramex Belgium bv/srl Questions médicales : +32 2 808 80 80 ; medinfo.be@theramex.com Effets indésirables : +32 2 808 80 80 ; medinfo.be@theramex.com
Ceres Pharma NV	Ceres Pharma NV Questions médicales : +32 9 296 47 70 ; infomed@ceres-pharma.com Effets indésirables : +32 9 296 47 70 ; drugsafety@ceres-pharma.com
Gedeon Richter Plc.	Gedeon Richter Benelux bv/srl Questions médicales : +32 3 302 04 63 ; medinfo.be@gedeonrichter.eu medinfo.lu@gedeonrichter.eu Effets indésirables : +32 3 302 04 63 ; drugsafety.be@gedeonrichter.eu drugsafety.lu@gedeonrichter.eu
Stragen Nordic A/S	Stragen Services SAS Questions médicales : +334 78 42 95 26 ; pharmacovigilance@stragen.fr Effets indésirables : +334 78 42 95 26 ; pharmacovigilance@stragen.fr
Meda Pharma GmbH & Co. KG	Mylan EPD BV Questions médicales : +32 2 658 61 00; info.be@viatris.com Effets indésirables : +32 2 658 61 00 ; info.be@viatris.com

Liste des références bibliographiques :

- 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". Disponible sous : 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 nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Disponible sous : https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

Au nom des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés,

Personne local de contact en matière de pharmacovigilance
Theramex Ireland Limited