

Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol: medidas para minimizar el riesgo de meningioma

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado a través de una *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC), remitida por todos los laboratorios titulares de estos medicamentos anticonceptivos hormonales orales a los profesionales sanitarios, sobre el riesgo de casos de meningioma detectado recientemente. Una vez evaluada la información se ha informado lo siguiente en la DHPC:

i) se ha observado un mayor riesgo de desarrollar meningioma (único o múltiple) después del uso de acetato de clormadinona

o acetato de nomegestrol, principalmente a dosis altas durante un tiempo prolongado, siendo un riesgo que aumenta con las dosis acumuladas; ii) los medicamentos que contienen estos fármacos están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma; iii) las pacientes deben ser monitorizadas para detectar meningiomas de acuerdo con la práctica clínica; y iv) si una paciente tratada con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol es diagnosticada de meningioma, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado a través del texto de una *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC), remitida por los laboratorios Brill Pharma, Gedeon Richter, Stada y Theramex (titulares de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos ▼Elynor®, ▼Balianca®, ▼Belara®, ▼Zoely® y un par de EFG) a todos los profesionales sanitarios concernidos, las acciones tomadas para informar sobre un mayor riesgo de desarrollar meningioma (único o múltiple) después del uso de acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, principalmente a dosis altas durante un tiempo prolongado. El riesgo aumenta con las dosis acumuladas (AEMPS, 2022a).

En algunos países europeos estos fármacos se encuentran disponibles a dosis altas (acetato de clormadinona 5-10 mg/comprimido, o acetato de nomegestrol (3,75-5 mg/comprimido) como terapia para diversas alteraciones ginecológicas.

En España, el acetato de clormadinona y el acetato de nomegestrol solo están

comercializados a dosis bajas (2 mg/comprimido y 2,5 mg/comprimido, respectivamente) y en combinación con etinilestradiol y estradiol como anticonceptivo hormonal oral. Hay presentaciones con el nombre DIARIO, pues a los 21 comprimidos con las dos hormonas se añaden 7 comprimidos con placebo inerte para evitar confusiones, como puede suceder con los envases que contienen 21 comprimidos que requieren una semana final sin tomas, durante las que se debe presentar la metrorragia de privación. En ▼Zoely®, con acetato de nomegestrol y estradiol, el contenido es de 28 comprimidos, 24 blancos con los dos fármacos hormonales y 4 comprimidos amarillos con placebo inerte para la parte final del tratamiento. Inmediatamente después de terminar un envase, se debe comenzar con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. Esta comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. No se ha

identificado el aumento de riesgo de meningioma con estos medicamentos con clormadinona o nomegestrol en dosis bajas, pero no se puede descartar a dosis acumuladas elevadas.

El meningioma es un tumor raro, frecuentemente benigno, que se forma a partir de las meninges. Los signos y síntomas clínicos del meningioma pueden ser inespecíficos y pueden incluir pérdida del olfato, alteraciones en la visión, pérdida de audición, o zumbido en los oídos, pérdida de memoria, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, convulsiones o debilidad en las extremidades.

Recientemente, los resultados de dos estudios observacionales epidemiológicos franceses observaron una asociación dependiente de la dosis acumulada entre la administración de acetato de clormadinona y de acetato de nomegestrol y la aparición de meningiomas (Nguyen *et al.* 2021a; Nguyen *et al.*, 2021b). Estos estudios se basaron en datos de la seguridad social francesa (CNAM) e incluyeron un total de 828.499 usuarias de acetato de clormadinona y 1.060.779 de acetato de

nomegestrol. Se comparó la incidencia de meningiomas tratados con cirugía o radioterapia entre las mujeres que estuvieron expuestas a dosis altas de acetato de clormadinona (dosis acumulada > 360 mg) o dosis altas de acetato de nomegestrol (dosis acumulada > 150 mg) y aquellas otras en las que existió una exposición baja al acetato de clormadinona (dosis acumulada ≤ 360 mg) o al acetato de nomegestrol (dosis acumulada ≤ 150 mg).

Es preciso subrayar que una dosis acumulada de 1,44 g de acetato de clormadinona, por ejemplo, puede corresponder con alrededor 5 meses de tratamiento con 10 mg/día. Los resultados revelaron que, con una dosis acumulada de acetato de clormadinona de 1,44 a 2,88 g, el riesgo ajustado a la edad –*Hazard ratio adjusted (HRadj)*– es de 2,6 (IC95% 1,4-4,7). La dosis acumulada y la edad se consideran variables dependientes del tiempo. Para el acetato de nomegestrol, una dosis acumulada de 1,2 g puede corresponder a 18 meses de tratamiento con 5 mg/día durante 14 días cada mes. Con una dosis acumulada de acetato de nomegestrol de 1,2 a 3,6 g, el riesgo ajustado a la edad –*HRadj*– es de 2,6 (IC95% 1,3-3,8). Igualmente, la dosis acumulada y la edad se consideraron variables dependientes del tiempo.

Teniendo presentes estos resultados, el tratamiento anticonceptivo con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol a dosis altas debe limitarse a situacio-

nes en las que otras alternativas no estén disponibles o no se consideren adecuadas. El tratamiento con estos anticonceptivos debe restringirse a la dosis efectiva más baja y a la duración más corta.

Aunque no se ha identificado ningún problema de seguridad nuevo con respecto al riesgo de desarrollo de meningioma asociado al uso de medicamentos anticonceptivos hormonales que contienen dosis bajas de acetato de clormadinona (2 mg) o de acetato de nomegestrol (2,5 mg), puesto que el riesgo de meningioma aumenta con el incremento de las dosis acumuladas, estos medicamentos anticonceptivos en combinación a dosis bajas también quedan contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma, y el tratamiento debe interrumpirse permanentemente en caso de signos y síntomas de meningioma.

La información de las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos se actualizará próximamente, una vez que ya se ha publicado la Decisión ejecutiva de la Comisión Europea el pasado 28 de octubre de 2022, haciendo suyo el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, como conclusión del “arbitraje” europeo (*referral*) llevado a cabo en el seno del PRAC –Comité de Farmacovigilancia Europeo– (AEMPS, 2022b). Esa Decisión es de aplicación para todos los medicamentos con clormadinona o nomegestrol en todos los países de la Unión Europea.

RECOMENDACIONES

Los profesionales sanitarios deberán tener presentes ciertas precauciones al utilizar y prescribir estos medicamentos anticonceptivos con dosis bajas de clormadinona o de nomegestrol (▼Elynor®, ▼Balianca®, ▼Belara®, ▼Etinilestradiol-Clormadinona Stada EFG, ▼Clormadinona-Etinilestradiol Stadafarma EFG y ▼Zoely®). En esa línea, próximamente se incluirán en sus fichas técnicas y en sus prospectos, las siguientes:

- Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Las pacientes deben ser monitorizadas para detectar meningiomas de acuerdo con la práctica clínica.
- Los signos y síntomas clínicos del meningioma pueden ser inespecíficos e incluir: pérdida de olfato, alteraciones en la visión, pérdida de audición o zumbido en los oídos, pérdida de memoria, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, convulsiones o debilidad en las extremidades.
- Si una paciente tratada con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol es diagnosticado con meningioma, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol: Medidas para minimizar el riesgo de meningioma. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. 2022a. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHPC-Namegestrol-nov2022.pdf> (consultado a 29 de noviembre de 2022).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Información para laboratorios titulares de medicamentos de uso humano que contienen la sustancia activa “nomegestrol” o “clormadinona”. Nota informativa MUH, 15/2022. 2022a. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2022/docs/NI-MUH-15-2022-nomegestrol.pdf> (consultado a 29 de noviembre de 2022).

Nguyen P et al. 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 SNDS”. 2021a. Disponible en: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf (consultado a 29 de noviembre de 2022).

Nguyen P et al. 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”. 2021b. Disponible en: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epiphare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf (consultado a 29 de noviembre de 2022).