

Резюме плану управління ризиками

для лікарського засобу

БЕЛАРА®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг

У плані управління ризиками (ПУР) визначені важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг, засоби їх мінімізації та отримання додаткової інформації про ризики та невизначеності щодо лікарського засобу (відсутня інформація).

У короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ) Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг представлено основну інформацію для медичних працівників і пацієнтів щодо належного застосування цього лікарського засобу.

Важливі нові проблеми безпеки та/або зміни до поточної інформації з безпеки буде включено до оновленого ПУР для лікарського засобу Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг.

I. Лікарський засіб та його застосування

Лікарський засіб Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг зареєстровано як засіб для гормональної контрацепції. Він містить хлормадинону ацетат та етинілестрадіол як діючі речовини, і його приймають перорально у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Лікарський засіб Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг містить діючі речовини хлормадинону ацетат та етинілестрадіол і призначений для перорального прийому.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та діяльність з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики для лікарського засобу Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг, разом із заходами для мінімізації таких ризиків і запропонованими дослідженнями, щоб дізнатися більше про ризики лікарського засобу Белара®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг, описано нижче.

Заходами з мінімізації ідентифікованих ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- Особлива інформація, така як застереження та рекомендації щодо належного застосування у ІМЗ та КХЛЗ, що призначені для пацієнтів, лікарів та фармацевтів;
- Важливі рекомендації щодо пакування лікарського засобу;
- Зареєстрована форма випуску — кількість дозованих одиниць упаковки розроблено таким чином, щоб забезпечити коректне застосування лікарського засобу;
- Категорія відпуску лікарського засобу — це спосіб надання лікарського засобу пацієнтові (за рецептом або без), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів, на постійній і регулярній основі збирається та аналізується інформація щодо побічних реакцій, включно з оцінкою регулярно оновлюваного звіту з безпеки (PSUR) — таким чином, за необхідності буде вжито негайні заходи. Ці заходи є складовою *рутинної діяльності з фармаконагляду*.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики для лікарського засобу Белара[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг — це ризики, що потребують спеціальних заходів із управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми безпеки, для яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу Белара[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг. Потенційні ризики — це проблеми безпеки, для яких можливий зв'язок із використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок досі не був встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації з безпеки лікарського засобу, що відсутня на цей момент та яку необхідно зібрати (наприклад, тривале застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	№ 1. Венозна тромбоемболія
	№ 2. Артеріальна тромбоемболія
	№ 3. Взаємодія з лікарськими засобами (наприклад, з противірусними лікарськими засобами проти ВГС, антибактеріальними лікарськими засобами, антидепресантами, протиепілептичними або протигрибковими засобами), що спричиняє підвищення рівня трансамінази (АЛТ) або проривні кровотечі, або неефективність контрацепції
Важливі потенційні ризики	№ 4. Розвиток пухлини в репродуктивній системі жінки (рак молочної залози, рак шийки матки)
	№ 5. Доброякісні та злоякісні пухлини печінки
	№ 6. Порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів
Відсутня інформація	Немає

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик № 1. Венозна тромбоемболія						
Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом	Підвищений ризик ВТЕ є встановленим класовим ефектом КОК. Результати досліджень ХМА/ЕЕ і, зокрема, випробування KF5025/02, демонструють, що ХМА/ЕЕ має незначний вплив на гемостаз. Зміни можна тлумачити як вираження збалансованої регуляції рівня системи гемостазу. Вони були очікувані, даних про підвищений ризик тромбоемболії немає. Хоча здається, що зміни не мають клінічного наслідку, як і у разі інших пероральних контрацептивів, застосування ХМА/ЕЕ не рекомендується за наявності або анамнезу артеріального або венозного тромбозу, наприклад, тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої емболії (ТЕЛЕ), інфаркту міокарду (ІМ), інсульту, або за наявності продромальних ознак тромбозу, наприклад, транзиторної ішемічної атаки або стенокардії. У клінічних випробуваннях з ХМА, включно з результатами випробування KF5025/05, було виявлено 5 явищ через тромбоемболічну хворобу. У 3 з цих явищ не було жодних або сумнівних супутніх чинників ризику (див. Таблицю SVII.1), але у 2 явищах були чітко визначені чинники ризику (див. Таблицю SVII.2).					
	Таблиця SVII.1: Тромбоемболічні явища у пацієнтів з потенційними чинниками ризику або без					
	Подія	Номер випробування	Номер пацієнта	Час настання (дні)	Потенційні чинники ризику	Повідомляється як серйозне небажане явище
	Венозний тромбоз	KF5025/03	584	>28	варикозне розширення вен у сімейному анамнезі	так
KF5025/03		1601	76	ожиріння, малорухливий спосіб життя	ні	
KF5025/05		241	>554	немає	так	
Таблиця SVII.2: Тромбоемболічні явища у пацієнтів з додатковими визначеними чинниками ризику						
Подія	Номер випробування	Номер пацієнта	Час настання (дні)	Потенційні чинники ризику	Повідомляється як серйозне небажане явище	
Венозний тромбоз	KF5025/05	433	689	імобілізація	ні	
Тромбоемболія легеневої артерії	KF5025/03	1697	51	перелом гомілки, операція	так	

	У 2 пацієнтів іммобілізація та операція сприяли виникненню тромбозу; у випробуванні KF5025/03. У пацієнтки 1697 стався перелом правої гомілки після ДТП. Прийом ХМА було припинено наступного дня. Через тиждень вона зазнала хірургічного втручання, а через 12 днів після операції у неї з'явився біль на вдиху та кровохаркання. Клінічно існувала сильна підозра щодо того, що явище було тромбоемболією легеневої артерії, хоча подальші обстеження не змогли її підтвердити. У дослідженні KF5025/05 у пацієнтки 433 сталося розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба через 650 днів після початку прийому ХМА. Гомілковостопний суглоб був іммобілізований, і у неї розвинувся тромбоз литкових вен. Пацієнтки з такими чинниками ризику, як хірургічне втручання та травма, не вносяться до розрахунку частоти виникнення венозної тромбоемболії в опублікованій літературі. Отже, оцінку частоти виникнення венозного тромбозу (згадані вище 3 повідомлення, де не було додаткових чинників ризику) можна провести на основі обмеженого впливу, виявленого в клінічних випробуваннях: У випробуваннях KF5025/01-KF5025/04 та KF5025/06 вивчали 24205 циклів. Якщо також буде враховано дослідження довгострокового подальшого спостереження (KF5025/05), в якому оцінювали 23033 цикли, загальна кількість досліджених циклів становитиме 47238. Тому частота виникнення на 10000 жінок-років становить 8,3 [95% ДІ 1,7; 24,1]. У ПСД (післяреєстраційне спостережене дослідження) ХМА протягом 6 циклів отримало дані про 21820 жінок, що становить 125 634 цикли. Повідомлялося про 1 жінку з тромбоемболією легеневої артерії та 1 жінку з поверхневим венозним тромбозом вени ноги. Таким чином, значно більший вплив у цьому ПСД ХМА у порівнянні з дореєстраційними клінічними випробуваннями дає частоту виникнення венозного тромбозу 2,1 на 10000 [95% ДІ 0,25; 7,47] жінок-років у групі ризику, результат, порівнянний до показників, опублікованих для інших пероральних контрацептивів. У ПСД протягом 12 циклів за участі 2620 пацієнток (загалом 29262 цикли) було зафіксовано 1 явище венозної тромбоемболії, що вважалося серйозним (тромбоз лівого стегна). Частота венозної тромбоемболії на 10000 жінок-років визначалася як 4,4 (95% довірчий інтервал [1,6076, 10,2296]). В іншому ПСД (KUSS), до якого було включено 21352 жінки, які мали понад 13 циклів (загалом 85430 циклів), повідомлялося про 1 жінку з явищем венозної тромбоемболії (тромбоз лівої гомілки). Частота венозної тромбоемболії на 10000 жінок-років визначалася як 1,5 (95% довірчий інтервал [0,0385, 8,4782]). На основі поточних аналізів набору даних для оцінки безпеки спонтанних повідомлень про клінічні випадки ВРП не з'явилося жодного нового сигналу щодо випадків тромбоемболії.
Чинники та групи ризику	ВТЕ — це багатофакторне захворювання, що виникає внаслідок взаємодії генетичних та екологічних чинників. Поява тромбоемболії може пояснюватися кількома причинами, включно зі спадковими (наприклад, мутація фактору V Лейдена, дефіцит білка C) або набутими (наприклад, іммобілізація після

	травми, операції; опіки, токсини, варикозне розширення вен, ожиріння, пухлина, вагітність, серцеві захворювання, деякі лікарські засоби, що змінюють рівновагу між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, що беруть участь у каскаді згортання крові).¹⁶ Було показано, що ризик ВТЕ найвищий протягом першого року, коли жінка починає приймати гормональні контрацептиви або коли вона повторно починає приймати їх після перерви протягом щонайменше одного місяця. Після початково більш високого ризику протягом першого року застосування, ризик зменшується до стабільно нижчого рівня. Ризик ВТЕ також вищий за наявності внутрішніх чинників ризику. Чинники ризику зведені в таблиці нижче:¹⁷ Таблиця SVII.4: Чинники ризику ВТЕ <table><tr><th>Набуті</th><th>Спадкові</th><th>Змішані/Невідомі</th></tr><tr><td>Вік >40 років Тромбоз у анамнезі Імобілізація Велике хірургічне втручання Ортопедична операція Злоякісне новоутворення КОК ЗГТ Вагітність/ післяпологовий період Антифосфоліпідний синдром Мієлопроліферативні розлади Справжня поліцитемія</td><td>Дефіцит АТІІІ Дефіцит білка С Дефіцит білка S Фактор V Лейден (FVL) Протромбін 20210 Дисфібриногенемія Інша група крові, ніж O (I)</td><td>Гіпергомоцистеїнемія Стійкість до активованого білка C Високі рівні фактора VIII + vWF</td></tr></table> КОК: комбіновані оральні контрацептиви; ЗГТ: замісна гормональна терапія; АТІІІ: антитромбін ІІІ; vWF: фактор фон Віллебранда.	Набуті	Спадкові	Змішані/Невідомі	Вік >40 років Тромбоз у анамнезі Імобілізація Велике хірургічне втручання Ортопедична операція Злоякісне новоутворення КОК ЗГТ Вагітність/ післяпологовий період Антифосфоліпідний синдром Мієлопроліферативні розлади Справжня поліцитемія	Дефіцит АТІІІ Дефіцит білка С Дефіцит білка S Фактор V Лейден (FVL) Протромбін 20210 Дисфібриногенемія Інша група крові, ніж O (I)	Гіпергомоцистеїнемія Стійкість до активованого білка C Високі рівні фактора VIII + vWF
Набуті	Спадкові	Змішані/Невідомі					
Вік >40 років Тромбоз у анамнезі Імобілізація Велике хірургічне втручання Ортопедична операція Злоякісне новоутворення КОК ЗГТ Вагітність/ післяпологовий період Антифосфоліпідний синдром Мієлопроліферативні розлади Справжня поліцитемія	Дефіцит АТІІІ Дефіцит білка С Дефіцит білка S Фактор V Лейден (FVL) Протромбін 20210 Дисфібриногенемія Інша група крові, ніж O (I)	Гіпергомоцистеїнемія Стійкість до активованого білка C Високі рівні фактора VIII + vWF					
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ КХЛЗ 4.1, 4.3, 4.4, 4.6 та 4.8 і розділ 2 і 4 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.						
Додаткові заходи з фармаконагляду	<u>Рутинна діяльність з фармаконагляду крім повідомлення про побічні реакції та виявлення сигналу:</u> Немає						

	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> Дослідження RIVET-CC: Ризик венозної тромбоемболії – Роль пероральних контрацептивів – дослідження методом випадок-контроль з метою порівняння левоноргестрелу та хлормадинону ацетату
--	--

Важливий ідентифікований ризик № 2. Артеріальна тромбоемболія	
Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом	Підвищений ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ) є встановленим класовим ефектом КОК. Результати досліджень ХМА/ЕЕ і, зокрема, випробування KF5025/02, демонструють, що ХМА/ЕЕ має незначний вплив на гемостаз. Зміни можна тлумачити як вираження збалансованої регуляції рівня системи гемостазу. Вони були очікувані, немає даних про підвищений ризик тромбоемболії. Хоча здається, що зміни не мають клінічного наслідку, як і у разі інших пероральних контрацептивів, застосування ХМА/ЕЕ не рекомендується за наявності або анамнезу артеріального або венозного тромбозу, наприклад, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарду, інсульту, або за наявності продромальних ознак тромбозу, наприклад, транзиторної ішемічної атаки або стенокардії. Застосування ХМА/ЕЕ спостерігали у 21820 жінок (38,7 % застосовували вперше) у ПСД протягом 6 циклів. Було одне повідомлення про підозру на емболію легеневої артерії у 20-річної жінки після 5 місяців застосування, яка мала анамнез паління та попереднє застосування пероральних контрацептивів, одне повідомлення про тромбоз поверхневої вени на нозі, одне повідомлення про флебіт та одне повідомлення про непідтверджений інфаркт міокарду. За даними клінічних випробувань ХМА/ЕЕ, сукупна кількість випадків артеріальної тромбоемболії становить 5. На основі цих даних профіль безпеки, встановлений для ХМА/ЕЕ, відповідає спостереженням в останньому Регулярно оновлюваному звіті з безпеки. Не було сигналу, що відхилявся від уже відомого профілю безпеки ХМА/ЕЕ. Згідно з пошуками в базах даних MedLine та Premedline, схоже, що у осіб з артеріальною гіпертензією, які застосовують КОК, підвищений ризик інфаркту міокарду та інсульту порівняно з особами, які застосовують КОК, та не мають артеріальної гіпертензії. Особи, які застосовують КОК і страждають на мігрень, наражаються на підвищений ризик інсульту порівняно з тими, хто не застосовує КОК і страждає на мігрень. Ці нові докази треба враховувати, рекомендуючи методи контрацепції пацієнтам з артеріальною гіпертензією або мігренню.²³ Для оцінки ризику розвитку інсульту у жінок, які застосовують будь-який тип пероральних контрацептивів, у порівнянні з непероральними контрацептивами, було проведено багатоцентрове популяційне дослідження

методом випадок-контроль (що називалося «Ризик артеріального тромбозу у зв'язку з застосуванням пероральних контрацептивів» (RATIO)). Проаналізовано дані про 203 жінки з ішемічним інсультом та 925 жінок у контрольній групі. Результати показали, що застосування будь-яких видів пероральних контрацептивів підвищує ризик ішемічного інсульту. Було виявлено вдвічі підвищений ризик інсульту у порівнянні з жінками, які не застосовують КОК. Результати не показали різного ефекту між брендами, що містять прогестагени другого або третього покоління. Автори не встановили диференційного ефекту відповідно до дози естрогену. Ризик після прийому пероральних контрацептивів був ще вищим у поєднанні з палінням, гіпертонією, гіперхолестеринемією або ожирінням.²⁴

Був опублікований мета-аналіз ризику ішемічного інсульту при застосуванні пероральних контрацептивів. Автори узагальнили результати 73 досліджень, опублікованих з січня 1960 року до листопада 1999 року. Поточне застосування пероральних контрацептивів було пов'язане з підвищеним ризиком ішемічного інсульту (ВР, 2,75; 95% ДІ, 2,24-3,38). Нижчі дози естрогену були пов'язані з нижчим ризиком, але ризик був значуще підвищений для всіх доз. Проте очікується, що абсолютне зростання ризику інсульту буде невеликим, оскільки частота виникнення дуже низька серед популяції, що застосовує оральні контрацептиви.²⁵

У дослідженні методом випадок-контроль МІСА, в якому брали участь 2176 жінок, відносний ризик (ВР) інфаркту міокарду (ІМ) не був значно підвищений серед жінок, які приймали оральні контрацептиви. Після коригування стосовно серцево-судинних чинників ризику, ці ВР склали 1,1 для контрацептивів другого покоління (левоноргестрел або норетистерон + ЕЕ) та 1,78 для контрацептивів третього покоління (гестоден або дезогестрел + ЕЕ). У дослідженні ВООЗ методом випадок-контроль за участі 1309 жінок, які проживають у Європі чи в країнах, що розвиваються, показали, що відносний ризик ІМ, пов'язаний із застосуванням пероральних контрацептивів, становив 1,1 серед жінок із нормальним артеріальним тиском, які не палять. Проте це дослідження також показало сильне зростання ризику ІМ у жінок з чинниками ризику, які застосовували оральну контрацепцію, а саме у некурців з артеріальною гіпертензією, курців із нормальним артеріальним тиском та у курців з артеріальною гіпертензією.

Велике проспективне дослідження за участі 48321 жінок у Швеції не показало збільшення ризику ІМ серед жінок, які застосовували оральні контрацептиви у цей період або у минулому. Після коригування за віком, освітою, фізичною активністю, вживанням алкоголю та іншими чинниками ризику серцево-судинних захворювань (гіпертонія, паління та цукровий діабет) відносний ризик ІМ становив

	0,7 серед жінок, які застосовували оральні контрацептиви в цей період, і 1,0 серед жінок, які застосовували їх у минулому. Тривалість прийому пероральних контрацептивів не була пов'язана з підвищеним ризиком ІМ. Таким чином, за відсутності серцево-судинних чинників ризику наявні епідеміологічні дані не вказують на значуще підвищений ризик виникнення ішемічних явищ (ІМ або інсульту) серед жінок, які застосовують оральні контрацептиви. Проте дані чітко вказують на підвищений ризик серцево-судинних явищ у жінок, які і застосовують пероральні контрацептиви.²⁶ У дослідженні методом випадок-контроль було досліджено зв'язок між застосуванням пероральних контрацептивів та ризиком ІМ –відповідно до типу прогестагену. Було включено 248 жінок із першим ІМ та 925 учасників у контрольній групі. Автори дійшли висновку, що загальний ризик першого ІМ зростає у жінок, які застосовують оральні контрацептиви першого та другого покоління. Результати були непереконливими для жінок, які застосовують оральні контрацептиви третього покоління. Хоча ризик розвитку ІМ у осіб, які застосовують оральні контрацептиви, невеликий в абсолютних величинах, він має важливий вплив на здоров'я жінки, оскільки 35-45 % жінок репродуктивного віку використовують оральні контрацептиви. Оскільки абсолютний ризик ІМ значно залежить від віку, ризик, пов'язаний із застосуванням пероральних контрацептивів, матиме найбільший вплив у літніх жінок.²⁷
Чинники та групи ризику	АТЕ – це багатобактерне захворювання, що виникає внаслідок взаємодії генетичних та екологічних чинників. Ризик виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень або порушення мозкового кровообігу у осіб, які застосовують КОК, зростає з віком, курінням (жінкам віком старше 35 років треба наполегливо рекомендувати не палити, якщо вони бажають застосовувати КОК), дисліпопротеїнемією, гіпертонією, ожирінням (індекс маси тіла понад 30 кг/м²) або позитивним сімейним анамнезом (артеріальна тромбоемболія у анамнезі рідного брата/сестри чи одного з батьків у відносно ранньому віці). Якщо є підозра на спадкову схильність, жінці треба звернутися до фахівця за консультацією, перш ніж приймати рішення про будь-яке застосування КОК. Вада клапанного апарату серця та фібриляція передсердь – також добре відомі чинники ризику. Наявність одного серйозного чинника ризику або множинних чинників ризику для венозної або артеріальної хвороби, відповідно, також може бути протипоказанням.³² Дослідження методом випадок-контроль та когортні дослідження свідчать про позитивний зв'язок між мігренню та ішемічним інсультом. Три метааналізи підтверджують вдвічі підвищений ризик ішемічного інсульту для жінок, що страждають на мігрень. Schurks et al. проаналізували 9 досліджень, що вивчали зв'язок між

	будь-якою мігренью та ішемічним інсультом (зведений ВР = 1,73, 95% ДІ: 1,31-2,29). Додаткові аналізи показали значно вищий ризик серед осіб, які мали мігрень з аурою (ВР = 2,16, 95% ДІ: 1,533,03) порівняно з особами, які мали мігрень без аури (ВР = 1,23, 95% ДІ: 0,90-1,69; мета-регресія для статусу аури, $P = 0,02$). Spector et al. включили 622 381 учасників у мета-аналіз 13 досліджень методом випадок-контроль та 8 когортних досліджень. Об'єднане скориговане ВШ ішемічного інсульту з порівнянні осіб, які страждали на мігрень, з особами, які не страждали на мігрень (12 досліджень), з використанням моделі випадкових ефектів, становило 2,30 (95% ДІ: 1,91-2,76). Об'єднані оцінки скоригованого ефекту для досліджень, у яких повідомлялося про ВР (3 дослідження) та відносний ризик (3 дослідження), становили 2,41 (95% ДІ: 1,813,20) та 1,52 (95% ДІ: 0,99-2,35) відповідно. Загальна оцінка об'єднаного ефекту становила 2,04 (95% ДІ: 1,72-2,43). Була сильніша асоціація щодо ішемічного інсульту та мігрені з аурою (7 досліджень – зведене скориговане ВШ = 2,51, 95% ДІ: 1,524,14) порівняно з мігренью без аури (6 досліджень – зведене скориговане ВШ = 1,29, 95% ДІ: діапазон 0,81-2,06). Якщо аура мігрені є епіфеноменом і маркером особи з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, навіть аура в віддаленому анамнезі буде пов'язана з підвищеним ризиком. Багатоцентрове дослідження ВООЗ методом випадок-контроль на базі лікарень показало підвищений ризик ішемічного інсульту у жінок, які мали лише один напад з аурою. Пізніший аналіз тих самих даних показав, що при підвищеному ризикі ішемічного інсульту, якщо початкові напади були мігренью з аурою (ВШ = 8,38, 95% ДІ: 2,33-30,1), частота більш нещодавніх нападів мігрені серед осіб, які страждали на мігрень з аурою, не була пов'язана з підвищеним ризиком ішемічного інсульту. Аналізи дозволяють припустити, що мігрень з аурою, але не мігрень без аури, є причиною підвищеного ризику інсульту. Аналізи дозволяють припустити, що мігрень з аурою, але не мігрень без аури, є причиною підвищеного ризику інсульту.³³
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділи 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ Розділи 2 та 4 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.

Важливий ідентифікований ризик № 3. Взаємодія з лікарськими засобами (наприклад, з противірусними лікарськими засобами проти ВГС, антибактеріальними лікарськими засобами, антидепресантами, протиепілептичними або протигрибковими засобами), що спричиняє підвищення рівня трансамінази (АЛТ) або кровотечу прориву, або неефективність контрацепції

Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом

У дослідженні ХМА/ЕЕ брали участь лише здорові жінки. Критеріями невключення були застосування барбітуратів, протисудомних лікарських засобів, рифампіцину, протидіабетичних засобів, активованого вугілля та/або тривале лікування (понад 5 днів) звіробоем. (див. SIV.1 Вплив критеріїв невключення згідно з програмою клінічних випробувань).

Ризик взаємодії з лікарськими засобами, що спричиняє кровотечу прориву, неефективність контрацептиву – встановлений класовий ефект КОК.

Низка противірусних лікарських засобів, ймовірно, прискорюють метаболізм естрогенів і прогестагенів; тому вони можуть знизити ефективність гормональних контрацептивів. Антиретровірусні лікарські засоби, такі як інгібітори протеази (наприклад, лопінавір, ритонавір) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад, невірапін), метаболізуються системою CYP3A4 печінки і можуть впливати на печінкові ферменти.³⁵

З іншого боку, була опублікована рекомендація CMDh (Координаційної групи з процедури взаємного визнання і децентралізованої процедури реєстрації лікарських засобів для медичного застосування) щодо КГК, що містять етинілестрадіол. CMDh рекомендувала включати фармакодинамічну взаємодію між КГК, що містять етинілестрадіол, та лікарськими засобами, що містять омбітасвір/парітапревір/ритонавір (Вієкіракс) та дасабувір з рибавірином чи без нього, оскільки одночасне застосування з цими лікарськими засобами може підвищити ризик підвищення рівнів трансамінази (АЛТ).³⁷

Взаємодія між індукторами печінкових ферментів рифампіцином, рифабутином та пероральними контрацептивами добре встановлена, і необхідні альтернативні заходи контрацепції. Ці лікарські засоби підсилюють метаболізм пероральних контрацептивів, а взаємодії зазвичай спричиняють порушення менструального циклу та іноді — небажану вагітність у жінок, які приймають оральні контрацептиви.³⁵

Протягом багатьох років припускали, що антибіотики широкого спектру дії можуть впливати на кишкову флору, що бере участь в кишково-печінковій циркуляції етинілестрадіолу або прогестагенів в крові, проте наявні дані не підтверджують цю гіпотезу. ВООЗ дійшла висновку про наявність «проміжного рівня» доказів того, що одночасне застосування антибіотиків широкого спектру дії не впливає на контрацептивну ефективність КОК. Цей висновок ґрунтується на експертному звіті ВООЗ «Застосування гормональних контрацептивів у жінок, які

	приймають антибіотики». Тому CMDh рекомендує видалити взаємодію між КОК та антибіотиками широкого спектру дії (антибіотики, що не індують ферменти) з усієї відповідної інформації про КОК.³⁸ Лікарський засоби рослинного походження, що містять звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>), можуть знижувати концентрацію пероральних контрацептивів у крові через індукцію ферментів. Повідомлялося про кровотечі прориву та небажану вагітність у жінок, які приймали оральні контрацептиви протягом тривалого терміну, які почали приймати звіробій, хоча недостатньо якісних доказів, що свідчили б про зниження ефективності гормональної контрацепції через звіробій, це не означає відсутність зв'язку. Протиепілептичні лікарські засоби збільшують кліренс пероральних контрацептивів шляхом індукції ферментів, послаблюючи їхню дію. Рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження у жінок, які застосовують КОК, що містить 30 мкг ЕЕ, показало, що окскарбазепін знижував концентрацію ЕЕ та прогестагену. Відповідно до результатів інших досліджень, жінки, які застосовували фенобарбітал, мали значуще зниження концентрацій ЕЕ та підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статевий гормон. Проспективне дослідження серед жінок, які застосовували КОК з 35 мкг ЕЕ, показало підвищений кліренс ЕЕ з топірамамом. Фармакокінетичне дослідження показало зниження концентрації ЕЕ у жінок, які застосовували КОК, що містили 50 мкг ЕЕ, з карбамазепіном та фенітоїном. Повідомлялося про неефективність оральної контрацепції та кровотечі прориву. Деякі протиепілептичні лікарські засоби не індують ферменти печінки і тому не впливають на гормональну контрацепцію у різних дослідженнях (наприклад: леветирацетам, вігабатрин, габапентин, вальпроат натрію та ламотриджин). У Британському національному формулярі зазначається, що гризеофульвін знижує ефективність естрогенної та прогестагенної контрацепції. Гризеофульвін – індуктор печінкових ферментів, що може знижувати концентрацію в сироватці крові, а отже ефективність лікарських засобів, які також метаболізуються CYP3A4. Повідомлялося про порушення менструального циклу та вагітність у жінок, які отримували оральні контрацептиви та гризеофульвін. Необхідно розглянути додаткові засоби контрацепції у жінок, які застосовують обидва лікарські засоби (і принаймні на 4 тижні після припинення протигрибкової терапії).
Чинники та групи ризику	Жінки, які отримують терапію ферментіндукуючими лікарськими засобами або лікарськими засобами, що містять омбітасвір/парітапревір/ритонавір та дасабувір, з рибавірином або без нього.

Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ КХЛЗ 4.3, 4.4 та 4.5 Розділ 2 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.
-----------------------------	--

Важливий потенційний ризик № 4. Розвиток пухлини в репродуктивній системі жінки (рак молочної залози, рак шийки матки)	
Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом	У зв'язку з застосуванням ХМА та ЕЕ немає даних про ризик раку молочної залози. Жінки, які в цей момент застосовують КОК або застосовували їх протягом останніх 10 років, мають дещо підвищений ризик діагностування раку молочної залози. Немає жодних доказів збільшення ризику діагностування раку молочної залози через 10 і більше років після припинення застосування, а діагностований рак є клінічно менш прогресуючим, ніж рак, діагностований у жінок, які ніколи не застосовували КОК.⁴⁰ Вплив ХМА/ЕЕ на активність яєчників, рівень статевого гормону, шийку матки, слиз шийки матки та товщину ендометрію досліджували в дослідженні KF5025/01 шляхом вимірювання цих параметрів щонайменше двічі протягом кожного з 3 циклів медикаментозної терапії та у циклі до та після медикаментозного лікування. У дослідженні KF5025/09 були виміряні ті ж параметри, що і в дослідженні KF5025/01, цього разу через день протягом 3 циклів прийому ліків та протягом циклу до та після прийому ліків, щоб не пропустити жодної овуляції чи будь-якого пікового рівня цих параметрів відповідно до настанови CPMP/EWP/519/98. У дослідженні KF5025/01 слиз шийки матки досліджували та описували за результатами шкали оцінки шийки матки згідно з Insler et al., (1972) та Insler et al. (1981).⁴¹⁻⁴² Цей показник додатково оцінювали у дослідженні KF5025/09. Характеристики цервікального слизу можна продемонструвати в тестах на феномен папороті та розтягування. Цервікальний слиз має проявляти типовий папоротеподібний малюнок до овуляції. Якщо феномен папороті не є виразними, це переважно пов'язано з дефіцитом секреції естрадіолу. Перед овуляцією розтягнення має збільшитися до половини відстані між зовнішнім цервікальним каналом та вульвою. Невелике розтягнення може виникнути при передчасній овуляції, впливі прогестагену та відсутності зрілості фолікулів. Показник шийки матки обчислювався шляхом додавання балів за кількість шийного секрету, розширення цервікального каналу, розтягнення та розвиток феномену папороті. Максимально можливий показник – 12 балів. Умови вважаються достатніми для можливого запліднення, якщо показник вищий за 3. У випробуванні KF5025/01 показник, вищий за 3, протягом

	періоду прийому лікарського засобу був зафіксований лише для 1 з 22 жінок (цикл 1). Проте навіть у випадку цієї жінки, кваліфікований медичний працівник не вважав, що ендометрій був придатним для імплантації. Невелика жінок з показником вище 3 свідчить про високу надійність бар'єрної функції цервікального слизу у присутності ХМА/ЕЕ, що безумовно сприяє його ефективності як контрацептиву. У подальшому дослідженні, в якому детально проаналізували показник шийки матки (випробування KF5025/09), жодна з обстежених жінок не отримала показник, який би перевищував 3 протягом 3 циклів прийому лікарського засобу. Цей висновок відповідає опублікованій літературі: Neumann et al. (1977) показали, що вторинні ефекти контрацептивів, такі як підвищення в'язкості цервікального слизу можна спостерігати вже у дозі ХМА нижче 2 мг.⁴³ Вони дійшли висновку, що при добовій дозі ХМА 1 мг в'язкість цервікального слизу така висока, що гальмується проникнення сперми. Інші автори повідомили, що цей ефект досягає максимуму при дозах ХМА від 0,3 мг/добу до 0,5 мг/добу.⁴⁴⁻⁴⁵ У клінічних випробуваннях про серйозні небажані явища загалом повідомлялося у 65 (3,5 %) з 1855 учасників, включених до загальної бази даних для оцінки безпеки. Якщо випробування KF5025/07 (плацебо-контрольоване випробування акне), KF5025/09 (випробування пригнічення овуляції) та KF5025/05, довгострокове дослідження продовження терапії KF5025/03 також будуть враховані, то повідомлялося про ще 25 серйозних небажаних явищ, і таким чином, загальна кількість зареєстрованих серйозних небажаних явищ становила 91 у 89 жінок. 1 учасниця мала позитивний симптом мазка з шийки матки (PAP III D). Жодне серйозне небажане явище не оцінювалося як «точно» пов'язане із прийомом ХМА/ЕЕ у клінічних випробуваннях. Підвищений ризик раку шийки матки є встановленим класовим ефектом КОК.
Чинники та групи ризику	Окрім віку, додатковими чинниками ризику раку молочної залози, що не піддаються та піддаються змінам, є раннє менархе та пізня менопауза, відсутність пологів в анамнезі та пізня перша доношена вагітність, позитивний сімейний анамнез чи генетична схильність (наприклад, гени BRCA1, BRCA2 p53 та PTEN), попередні доброякісні новоутворення у грудях, соціально-економічні та харчові фактори (споживання високих рівнів насичених жирів, надмірне вживання алкоголю) та ожиріння в постменопаузі. Найважливішим чинником ризику раку шийки матки є персистуюча інфекція ВПЛ. Іншими чинниками ризику, пов'язаними з раком шийки матки, є:⁵⁰ - Ранній початок статевого життя (порівняно з віком при першому статевому акті 21 років і старше

	ризик приблизно в 1,5 рази вищий для віку 18-20 років і вдвічі вищий для віку молодше 18 років) - Багато статевих партнерів (порівняно з одним партнером, ризик зростає приблизно вдвічі з двома партнерами і втричі із шістьма або більшим числом партнерів) - Статевий партнер з високим рівнем ризику (наприклад, партнер з багатьма статевими партнерами або відомою інфекцією ВПЛ) - Інфекція, що передаються статевим шляхом (наприклад, <i>Chlamydia trachomatis</i>, генітальний герпес), в анамнезі - Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія вульви або вагіни чи рак в анамнезі (інфекція ВПЛ також є причиною більшості випадків цих розладів здоров'я) - Імуносупресія (наприклад, вірус імунодефіциту людини)
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділи 4.3 і 4.4 КХЛЗ Розділи 2 та 4 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.

Важливий потенційний ризик № 5. Доброякісні та злоякісні пухлини печінки	
Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом	У клінічних випробуваннях про серйозні небажані явища загалом повідомлялося у 65 (3,5 %) з 1855 учасників, включених до загальної бази даних для оцінки безпеки. Якщо випробування KF5025/07 (плацебо-контрольоване випробування акне), KF5025/09 (випробування пригнічення овуляції) та KF5025/05, довгострокове дослідження продовження терапії KF5025/03 також будуть враховані, то повідомлялося про ще 25 серйозних небажаних явищ, і таким чином загальна кількість зареєстрованих серйозних небажаних явищ становила 91 у 89 жінок. Лише 1 учасник мав порушення функції печінки. Жодне серйозне небажане явище не оцінювалося як «точно» пов'язане із прийомом ХМА/ЕЕ у клінічних випробуваннях. Підвищений ризик розвитку доброякісних або злоякісних пухлин печінки є встановленим класовим ефектом КОК.
Чинники та групи ризику	Основними чинниками ризику розвитку гепатоцелюлярного раку є інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ) або ВГС, алкогольна хвороба печінки та, швидше за все, неалкогольна жирова хвороба печінки. Доброякісні пухлини можуть утворюватися як грудочки в різних відділах печінки, вони мають високий ризик кровотечі або розриву. Проте ці пухлини рідко стають злоякісними.⁶³
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ КХЛЗ 4.3, 4.4 та 4.8 і розділ 2 і 4 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u>

	Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.
--	---

Важливий потенційний ризик № 6. Порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів	
Доказ взаємозв'язку ризику з лікарським засобом	Захворювання печінки та відхилення показників печінкових проб від норми є дуже поширеними і можуть мати численні причини. У національно репрезентативному дослідженні, що проводили у США (NHANES 1999-2002 рр.), поширеність підвищених рівнів АЛТ (аланін-трансамінази), АСТ (аспартат-трансамінази) або АЛТ чи АСТ становила 8,9 %, 4,9 % та 9,8 %, відповідно, в усій популяції та 7,3 %, 3,6 % та 8,1 %, відповідно, після виключення учасників, які мали позитивний результат аналізу на антитіла до вірусу гепатиту С (ВГС) або повідомляли про надмірне споживання алкоголю.⁶⁴ У дослідженні NHANES 1999-2004 рр. популяція жінок підліткового віку (12-19 років) мала поширеність підвищення АЛТ на рівні 3,5 %.⁶⁵ Повідомлялося, що поширеність підвищеного рівня АЛТ у дорослих в Німеччині становить 10-25 %.⁶⁶ Під час застосування КГК можуть спостерігатися порушення з боку печінки. Повідомлялося, що частота внутрішньопечінкової холестатичної жовтяниці у осіб, які застосовують КОК, становить від 1 випадку на 4000 жінок в Чилі та Скандинавії до 1 випадку на 10000 жінок в інших країнах Заходу.⁶⁷ Застосування пероральних контрацептивів спричиняє незначне зростання ризику утворення жовчних каменів. Жінки віком до 40 років та ті, хто приймає лікарський засоби естрогену з високими дозами (>50 мкг), наражаються на найвищий додатковий ризик. Висловлено припущення, що оральні контрацептиви мають лише минущу дію на утворення жовчних каменів. На підтвердження цієї гіпотези дослідження методом контроль-випадок виявило дещо більшу частоту появи жовчних каменів незабаром після початку прийому пероральних контрацептивів – ефект, що зник через 10 років. Аналогічний взаємозв'язок відзначений у мета-аналізі епідеміологічних досліджень.⁶⁸ Підвищений ризик порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів і ризик захворювання жовчного міхура, включно з жовчнокам'яною хворобою, належать до класових ефектів КОК. Проводили інтенсивне спостереження за відповідними фракціями ліпідів у випробуванні KF5025/02. Окрім того, в інших клінічних випробуваннях з міркувань безпеки досліджували холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), загальний холестерин та тригліцериди. У дослідженні KF5025/02 було виявлено підвищення загального рівня тригліцеридів та тригліцеридів у кожній

	ліпопротеїновій фракції як у групі ХМА/ЕЕ, так і у групі ЕЕ/дезогестрел. Рівні холестерину ЛПВЩ, аполіпопротеїну А I та аполіпопротеїну А II у плазмі підвищувалися, аполіпопротеїн Е, холестерин ЛПНЩ та співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ знижувалися, загальний рівень холестерину, рівні аполіпопротеїну В у плазмі та ліпопротеїну (а) не змінювалися під час прийому досліджуваного лікарського засобу. Підвищення рівня аполіпопротеїну А I та ЛПВЩ та зниження рівня холестерину ЛПНЩ та співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ були дещо більш вираженими в учасників, які приймали ХМА/ЕЕ. Концентрація холестерину ЛПНП знижувалася під час застосування досліджуваних лікарських засобів. У загальному аналізі для всіх випробувань спостерігалася тенденція до підвищення загальних концентрацій холестерину, концентрації холестерину ЛПДНЩ, концентрації холестерину ЛПВЩ та загальних концентрацій тригліцеридів. Спостерігалася тенденція до зниження концентрації ЛПНЩ та співвідношення холестерину ЛПНЩ/ЛПВЩ. Сталося два серйозних небажаних явища (СНЯ): у 34-річної пацієнтки виникла жовчнокам'яна хвороба під час 3 циклу прийому лікарського засобу після початку прийому ХМА 2 мг та ЕЕ 0,03 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Прийом ХМА 2 мг та ЕЕ 0,03 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, припинили. Учасницю госпіталізували, провели холецистектомію, і вона одужала без наслідків. Інша пацієнтка мала порушення функції печінки під час прийому ХМА 2 мг та ЕЕ 0,03 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Жодне серйозне небажане явище не оцінювалося як «точно» пов'язане із прийомом ХМА/ЕЕ.
Чинники та групи ризику	Вік, жіноча стать, вагітність, ожиріння, сімейний анамнез, можливо, також гіперхолестеринемія та цукровий діабет, зазвичай, вважаються чинниками ризику розвитку жовчних каменів. Ендогенні та, можливо, екзогенні жіночі статеві гормони вважаються сприяючими чинниками, оскільки вони можуть впливати на швидкість катаболізму холестерину до жовчних кислот, збільшують насичення жовчі холестерином та знижують моторику жовчного міхура.⁶⁸
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ КХЛЗ 4.3, 4.4 та 4.5 і розділ 2 і 4 ІМЗ Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом лікаря. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Жодних додаткових заходів із мінімізації ризику не запропоновано.

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Дослідження нижче є умовою отримання реєстраційного посвідчення у Європейському Союзі:

Коротка назва дослідження

Дослідження RIVET-CC: Ризик венозної тромбоемболії – Роль пероральних контрацептивів – дослідження методом випадок-контроль з метою порівняння левоноргестрелу та хлормадинону ацетату

Мета дослідження: Мета PASS (післяреєстраційного дослідження безпеки) полягає в порівнянні ризику венозної тромбоемболії (VTE) (тобто глибокого венозного тромбозу та/або тромбоемболії легеневої артерії) для комбінованих пероральних контрацептивів (КОК), що містять 2 мг хлормадинону ацетату (ХМА) з ризиком VTE у осіб, які приймають КОК, що містять левоноргестрел (LNG) 0,15 мг, обидва у комбінації з 0,03 мг етинілестрадіолу (ЕЕ).

II.C.2 Інші дослідження, заплановані протягом післяреєстраційного періоду

Для лікарського засобу Хлормадинону ацетат + етинілестрадіол таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг не потрібно жодних інших досліджень, крім PASS.