

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 Інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу 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 зареєстрований для застосування за такими показаннями: гормональна контрацепція (повний перелік показань див. у ІМЗ).

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, пов'язані із застосуванням лікарського засобу БЕЛАРА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг, заходи з мінімізації таких ризиків і пропонувані подальші дослідження ризиків, пов'язаних з лікарським засобом, наведено 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, що призначені для пацієнтів, лікарів та фармацевтів;
- Важливі рекомендації на упаковці 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 та регулярній основі збирається та аналізується інформація щодо побічних реакцій, включно з оцінкою регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ); таким чином, у разі необхідності буде вжито негайних заходів. Ці заходи є складовою рутинної діяльності з фармаконагляду.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом БЕЛАРА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг — це ризики, які потребують спеціальних заходів із управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можна вважати ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані

ризиками — 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 ще 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).

Резюме проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	№1. Венозна тромбоемболія №2. Артеріальна тромбоемболія
Важливі потенційні ризики	№1. Менінгіома
Відсутня інформація	Не передбачено

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик №1. Венозна тромбоемболія	
Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Підвищений ризик ВТЕ є встановленим класовим ефектом КОК. Результати досліджень ХМА/ЕЕ демонструють, що ХМА/ЕЕ чинить незначний вплив на систему гемостазу: підвищує прокоагуляційну активність (незначне збільшення протромбінового фрагмента 1+2), змінює антикоагулянтну активність (незначне підвищення активності протейну С, зниження активності протейну S та незначне зниження активності АТ III) та активує фібринолітичну систему (незначне підвищення концентрації D-димера та продуктів розпаду фібриногену). Зміни можна інтерпретувати як прояви збалансованого рівня регуляції системи гемостазу. Вони були такими, як очікувалося. Дані про підвищений ризик розвитку тромбоемболії відсутні. Хоча як і при застосуванні інших оральних контрацептивів ці зміни не мають жодних клінічних наслідків, прийом ХМА/ЕЕ не рекомендується за наявності артеріального або венозного тромбозу або наявності їх в анамнезі, наприклад, тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або за наявності продромальних ознак тромбозу, наприклад, транзиторної ішемічної атаки або стенокардії. В рамках програми клінічних досліджень препарату Белара вивчалось загалом понад 47 238 циклів у 1855 пацієнток. Загалом зафіксовано 5 тромбоемболічних подій (у 1 жінки без додаткового фактора ризику та у 2 жінок з щонайменше можливими додатковими факторами ризику). У випробуванні за участю жінок із ПМС, які застосовували ХМА протягом 6 циклів, отримані дані у 21820 жінок впродовж 125 634 циклів. Повідомлялось про 1 жінку із тромбоемболією легеневої артерії, а також про 1 жінку з поверхневим венозним тромбозом у вені ноги. Отже, набагато більша експозиція у цьому випробуванні за участю жінок із ПМС, які застосовували ХМА, ніж у передреєстраційних клінічних випробуваннях, обумовлює частоту венозного тромбозу 2,1 випадків на 10 000 [95% ДІ 0,25;7,47] жінок-років в групі ризику, яку можна порівняти зі значеннями, опублікованими при застосуванні інших оральних контрацептивів. У дослідженні ПМС протягом 12 циклів за участю 2620 пацієнток (загалом 29 262 циклів) повідомлялось про 1 подію венозної тромбоемболії. Частота венозної тромбоемболії на 10 000 жінок-років становила 4,4 випадків (95% довірчий інтервал [1,6076, 10,2296]). У іншому випробуванні ПМС (KUSS) за участю 21 352 жінок протягом понад 13 циклів (загалом 85 430 циклів) повідомлялось про 1 жінку з венозною тромбоемболією (тромбоз лівої гомілки). Частота венозної тромбоемболії на 10 000 жінок-років становила 1,5 випадків (95% довірчий інтервал [0,0385, 8,4782]). Неінтервенційне дослідження RIVET-RCS мало на меті порівняти ризику ВТЕ (тобто тромбозу глибоких вен та/або тромбоемболії легеневої артерії) пов'язаного з прийомом КОК, що містять ХМА, з препаратами, що містять левоноргестрел (ЛГ), у поєднанні з ЕЕ у досліджуваній популяції, яка є репрезентативною для фактичних користувачів окремих препаратів. В результаті дослідження було отримано скоригований коефіцієнт ризику 1,25 (95% ДІ: 0,72-2,14) для ВТЕ у жінок, які застосовують ХМА/ЕЕ як пероральні контрацептиви, порівняно з ЛГ/ЕЕ.

Фактори та групи ризику	ВТЕ є багатофакторним захворюванням, що виникає в результаті взаємодії генетичних та екологічних факторів. Розвиток тромбоемболії можна пояснити кількома причинами, у тому числі спадковими (наприклад, Лейденівська мутація гена фактора V, дефіцит протеїну C) або набутими (наприклад, іммобілізація після травми, хірургічне втручання; опіки, токсини, варикозне розширення вен, ожиріння, пухлини, вагітність, серцеві хвороби, деякі препарати, які змінюють баланс між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, що беруть участь у реакціях каскаду згортання крові). Було показано, що ризик ВТЕ найбільш високий протягом першого року, коли жінка починає приймати гормональні контрацептиви, або коли вона відновлює прийом після періоду невикористання протягом як мінімум одного місяця. Після вищого ризику протягом першого року використання ризик знижується до постійного низького рівня. Ризик ВТЕ також вищий за наявності внутрішніх факторів ризику. Фактори ризику наведені в таблиці нижче. Фактори ризику розвитку ВТЕ		
	Набута	Спадкова	Змішана/невідомої етіології
	Вік >40 років Тромбоз в анамнезі Іммобілізація Радикальна хірургічна операція Ортопедична хірургія Злоякісні новоутворення Прийом КОК ГЗТ Вагітність/ післяпологовий період Антифосфоліпідний синдром Мієлопроліферативні захворювання Справжня поліцитемія	Дефіцит АТІІІ Дефіцит протеїну С Дефіцит протеїну S Лейденівська мутація гена фактора V (FVL) Протромбін 20210 Дисфібриногенемія Група крові, що не належить до групи O	Гіпергомоцистемія Резистентність до активованого протеїну C Високий рівень фактора VIII + vWF
	КОК: комбіновані оральні контрацептиви; ГЗТ: гормональна замісна терапія; АТІІІ: антитромбін ІІІ; vWF: фактор фон Віллебранда.		
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи «Показання.», «Протипоказання.», «Особливості застосування.», «Застосування у період вагітності або годування груддю.» та «Побічні реакції.» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗЛЗ) Лікарський засіб, що відпускається тільки за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Опитувальник для лікарів, які призначають лікування Інформаційна картка для жінок		

Важливий ідентифікований ризик №2. Артеріальна тромбоемболія

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Підвищений ризик артеріальної тромбоемболії є встановленим класовим ефектом КОК. Згідно з результатами клінічних випробувань ХМА/ЕЕ кумулятивна кількість випадків артеріальної тромбоемболії становить 5 випадків. На підставі експозиції пацієнтів близько 4 844 205 жінок-років за весь період реєстрації препарату відповідна частота артеріальної тромбоемболії становить 0,10 випадків на 100 000 жінок-років. За даними пошуку в базах даних MedLine та Premedline жінки з артеріальною гіпертензією, які застосовують КОК, мають підвищений ризик інфаркту міокарда та інсульту, ніж жінки без артеріальної гіпертензії. Жінки, які страждають на мігрень та застосовують КОК, мають підвищений ризик розвитку інсульту, ніж жінки, які не страждають на мігрень. Це слід враховувати, рекомендуючи методи контрацепції хворим на гіпертензію або мігрень. Багатоцентрове популяційне дослідження випадок-контроль (з вивчення ризику артері-
---	--

	ального тромбозу на фоні прийому оральних контрацептивів (дослідження RATIO) було проведено для оцінки ризику розвитку інсульту у жінок, які застосовують будь-який тип оральних контрацептивів порівняно з жінками, які не приймають оральні контрацептиви. Проаналізовано дані, отримані у 203 жінок з ішемічним інсультом і у 925 жінок в контрольній групі. Результати показали, що використання будь-якого типу оральних контрацептивів збільшує ризик ішемічного інсульту. Ризик розвитку інсульту в осіб, які застосовують оральні контрацептиви, підвищено більш ніж у два рази порівняно з жінками, які оральні контрацептиви не приймають. Результати не виявили відмінностей у ефекті між препаратами, що містять прогестагени другого чи третього покоління, різних брендів. Автори не виявили диференціального ефекту залежно від дози естрогену. Ризик при застосуванні оральних контрацептивів ще більш підвищувався при наявності таких факторів як куріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія або ожиріння. Опубліковано мета-аналіз факторів ризику ішемічного інсульту при прийомі оральних контрацептивів. Автори підсумовували результати 73 досліджень, опублікованих за період з січня 1960 р. по листопад 1999 р. Постійний прийом оральних контрацептивів збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту (ВР, 2,75; 95% ДІ, 2,24-3,38). Більш низькі дози естрогену були пов'язані з нижчим ризиком, але ризик був значно вищим для всіх дозувань. Проте очікується, що збільшення абсолютного ризику розвитку інсульту буде незначним, оскільки захворюваність серед осіб, які використовують оральні контрацептиви, є дуже низькою. У дослідженні випадок-контроль МІСА за участю 2176 жінок відносний ризик (ВР) розвитку ІМ не був значно збільшений серед жінок, які приймають пероральні контрацептиви. Після поправки на фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань ВР становив 1,1 при застосуванні контрацептивів 2-го покоління (левоноргестрел або норетистерон + ЕЕ) та 1,78 при застосуванні контрацептивів 3-го покоління (гестоден або дезогестрел + ЕЕ). Проведене Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) дослідження випадок-контроль за участю 1309 жінок, які проживають в Європі або в країнах, що розвиваються, показало, що відносний ризик розвитку ІМ, пов'язаного з прийомом оральних контрацептивів, становив 1,1 серед жінок-некурців з нормальним артеріальним тиском. Однак результати цього дослідження також показали значне підвищення ризику розвитку ІМ у жінок з факторами ризику, які застосовували оральні контрацептиви, а саме, у жінок-некурців з артеріальною гіпертензією, жінок-курців з нормальним АТ і жінок-курців з артеріальною гіпертензією.
Фактори та групи ризику	АТЕ є багатофакторним захворюванням, що виникає в результаті взаємодії генетичних та екологічних факторів. Ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень або порушення мозкового кровообігу у жінок, які застосовують КОК, збільшується з віком, при курінні (жінкам старше 35 років настійно рекомендується не курити, якщо вони мають намір приймати КОК), при наявності дисліпіпротеїнемії, артеріальної гіпертензії (індекс маси тіла понад 30 кг/м²) або позитивного сімейного анамнезу (наявність артеріальної тромбоемболії у брата/сестри або одного з батьків у відносно ранньому віці). Якщо підозрюється спадкова схильність, жінку слід направити до спеціаліста перед прийняттям рішення щодо застосування гормональних контрацептивів. Захворювання серцевих клапанів та фібриляція передсердь є також добре відомими факторами ризику. Наявність одного серйозного фактора ризику або багатьох факторів ризику венозної або артеріальної тромбоемболії, відповідно, також може бути протипоказанням.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи Показання», «Протипоказання» та «Побічні реакції.» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗЛЗ) Лікарський засіб, що відпускається тільки за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Опитувальник для лікарів, які призначають лікування Інформаційна картка для жінок.

Важливий потенційний ризик №1. Менінгіома	
Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Ризик розвитку менінгіоми пов'язаний із застосуванням лікарських засобів, що містять хлормадинону ацетат (ХМА). У Франції у 2019 р. спостерігалось збільшення кількості повідомлень про випадки менінгіом, і на національному рівні були впроваджені додаткові заходи з мінімізації ризиків (ЗМР), в т. ч. оновлення інструкцій для медичного застосування всіх лікарських засобів, що містять 5 і 10 мг хлормадинону, з метою включення ризику розвитку менінгіоми. Щоб додатково охарактеризувати взаємозв'язок між застосуванням хлормадинону ацетату (або номегестролу ацетату) та ризиком розвитку менінгіоми, французькою групою EPI-PHARE було проведено два фармакоепідеміологічні дослідження на основі даних SNDS (Національної системи даних про охорону здоров'я). Результати свідчили про підвищений ризик розвитку менінгіом залежно від дози та тривалості лікування хлормадинону ацетатом (або номегестролу ацетатом). Таким чином, 22 вересня 2021 р. національний компетентний орган Франції (Національне агентство з безпеки медичної продукції, ANSM) ініціював звернення відповідно до статті 31 Директиви 2001/83/EC на підставі даних фармаконагляду (EMA/H/A-31/1510), і доручив PRAC оцінити вплив вищевказаних проблем на співвідношення користь/ризик лікарських засобів, що містять хлормадинону ацетат (та лікарських засобів, що містять номегестролу ацетат), і видати рекомендацію про необхідність збереження, зміни, призупинення дії або відкликання відповідних реєстраційних посвідчень. За результатами процедури, незважаючи на відсутність підвищеного ризику, особливо пов'язаного з використанням низькодозових препаратів, PRAC вважає, що попередження про менінгіому має відображатися в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ХМА (1- 2 мг)- або NOMAC (2,5 мг)], і що застосування цих лікарських засобів має бути протипоказане пацієнтам з менінгіомою або менінгіомою в анамнезі.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику розвитку менінгіоми включають - Вплив іонізуючого випромінювання: збільшує ризик від шести до десяти разів. Включає променевою терапію злоякісних новоутворень (при первинних злоякісних новоутвореннях центральної нервової системи та області голови та шиї), а також випадкове опромінення, таке як рентген, комп'ютерна томографія або вплив атомної бомби. - Генетична схильність: Близько у половини людей із нейрофіброматозом 2-го типу (NF2) діагностують менінгіоми; часто розвиваються множинні менінгіоми. У деяких хворих на шванноматоз виявляють менінгіоми. - Сімейний анамнез: за результатами дослідження, проведеного Malmer et al, менінгіома призводила до 2-кратного збільшення ризику менінгіоми у родичів першого ступеня спорідненості. - Гормони: через переважання жіночої статі (з піком у репродуктивному віці) передбачається, що гормональні фактори сприяють розвитку менінгіоми. Відповідно до мета-аналізу шести проспективних досліджень випадок-контроль, що включали понад 1600 випадків менінгіоми, значно підвищений ризик появи усіх пухлин центральної нервової системи (гліоми та менінгіоми) був виявлений при проведенні гормональної замісної терапії тільки естрогенами [1,35 (1,22-1,49), 1,23 (1,06-1,42) та 1,31 (1,20-1,43), відповідно], а не гормональної замісної терапії комбінацією естрогенів і прогестинів [1,09 (0,99-1,19), 0,92 (0,78-1,08) та 1,05 (0,95-1,16), відповідно]. При менінгіомах описані рецептори прогестерону. Відомо, що високі дози антиандрогенного препарату ацетату ципротерону підвищують ризик розвитку менінгіоми. - Рак молочної залози: Повідомлялося про помірно підвищений ризик менінгіоми у жінок із раком молочної залози.

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи Показання», «Протипоказання.» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗЛЗ) Лікарський засіб, що відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Безпосереднє спілкування з медичними працівниками (Інформаційний лист-звернення до медичних працівників).
------------------------------	---

II.C План післяреєстраційних досліджень

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

Немає спеціальних обов'язкових досліджень для лікарського засобу БЕЛАРА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг, або досліджень, проведення яких є умовою для отримання реєстраційного посвідчення.

II.C.2 Інші дослідження в рамках плану розробки післяреєстраційних досліджень

Лікарський засіб БЕЛАРА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2 мг/0,03 мг не потребує проведення жодних досліджень.