

Інформаційний лист-звернення до медичних працівників

Для мінімізації ризиків застосування лікарського засобу БЕЛАРА® (хлормадинону ацетату 2 мг, етинілестрадіолу 0,03 мг).

Хлормадинону ацетат і номегестролу ацетат: заходи для мінімізації ризику розвитку менінгіоми.

Шановний спеціалісте системи охорони здоров'я!

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина, за погодженням з Державним експертним центром МОЗ України цим листом інформує Вас про наступне.

Резюме

- Лікарські засоби, що містять хлормадинону ацетат (5-10 мг/табл.) або номегестролу ацетат (3,75-5 мг/табл.), показані лише тоді, коли інші види лікування вважаються недоцільними. Лікування слід проводити найнижчою ефективною дозою та протягом найкоротшого часу.
- Існує підвищений ризик розвитку менінгіоми (одиначної або множинної) після застосування хлормадинону ацетату або номегестролу ацетату, перш за все у високих дозах протягом тривалого часу. Ризик зростає при кумуляції доз.
- Лікарські засоби, що містять хлормадинону ацетат або номегестролу ацетат, протипоказані пацієнтам з менінгіомою (існуючою або в анамнезі).
- Слід спостерігати за пацієнтами щодо розвитку менінгіом відповідно до клінічної практики.
- Якщо у пацієнтки, яка лікується хлормадинону ацетатом або номегестролу ацетатом, виявлено менінгіому, лікування слід остаточно припинити.

Довідкова інформація про проблему безпеки

Хлормадинону ацетат в низьких дозах у поєднанні з естрогеном показаний для гормональної контрацепції.

Менінгіома - це рідкісна, найчастіше доброякісна пухлина, яка розвивається з оболонки головного мозку. Клінічні ознаки та симптоми менінгіоми можуть бути неспецифічними та включати зміни зору, втрату слуху або дзвін у вухах, втрату нюху, головний біль, які посилюються з часом, втрату пам'яті, судоми або слабкість у кінцівках.

Нещодавно результати двох когортних епідеміологічних досліджень у Франції продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням хлормадинону ацетату або номегестролу ацетату та менінгіомою.^{1:2} Ці

дослідження базувалися на даних Французької системи медичного страхування (CNAM) та включали популяцію з 828 499 пацієнтів, які отримували хлормадинону ацетат, і 1 060 779 пацієнтів, які отримували номегестролу ацетат. Частоту менінгіоми, яку лікували за допомогою хірургічного втручання або променевої терапії, порівнювали між жінками, які отримували високі дози хлормадинону ацетату (кумулятивна доза > 360 мг) або високі дози номегестролу ацетату (кумулятивна доза > 150 мг), і жінками, в яких експозиція хлормадинону ацетату (кумулятивна доза ≤ 360 мг) або номегестролу ацетату (кумулятивна доза ≤ 150 мг) була незначною.

Результати щодо хлормадинону ацетату:

Кумулятивна доза хлормадинону ацетату	Частота (пацієнто-роки)	ВРск. (95% ДІ) ^a
Незначна експозиція (≤0,36 г)	6,8/100 000	Дов.
Експозиція > 0,36	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 - 2,88 г	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 - 5,76 г	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 - 8,64 г	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Більше ніж 8,64 г	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Скориговане відношення ризиків (ВР) на основі віку; кумулятивна доза та вік вважаються змінними, що залежать від часу.

Кумулятивна доза, наприклад, 1,44 г може відповідати приблизно 5 місяцям лікування дозою 10 мг/д.

Результати щодо номегестролу ацетату:

Кумулятивна доза номегестролу ацетату	Частота (пацієнто-роки)	ВРск. (95% ДІ) ^a
Незначна експозиція (≤0,15 г)	7,0/100 000	Дов.
Експозиція > 0,15	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 - 3,6 г	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 - 6 г	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Більше ніж 6 г	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Скориговане відношення ризиків (ВР) на основі віку; кумулятивна доза та вік вважаються змінними, що залежать від часу.

Кумулятивна доза, наприклад, 1,2 г може відповідати 18 місяцям лікування дозою 5 мг/д протягом 14 днів щомісяця.

З огляду на ці дані, лікування високими дозами хлормадинону ацетату або високими дозами номегестролу ацетату слід обмежувати ситуаціями, коли інші види лікування вважаються недоцільними. Лікування слід проводити найнижчою ефективною дозою та протягом найкоротшого часу.

Нових проблем безпеки щодо ризику розвитку менінгіоми у зв'язку з застосуванням лікарських засобів, що містять низькі дози (2 мг) хлормадинону ацетату або низькі дози (2,5 мг) номегестролу ацетату, виявлено не було. Однак, оскільки ризик розвитку менінгіоми зростає зі збільшенням кумулятивних доз хлормадинону ацетату або номегестролу ацетату, лікарські засоби, що містять низькі дози, протипоказані пацієнтам з менінгіомою (існуючою або в анамнезі). У разі виникнення ознак та симптомів менінгіоми лікування слід остаточно припинити.

Інформація щодо інформування про побічні реакції

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Контактні дані власника реєстраційного посвідчення для повідомлення про побічні реакції: Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.»: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 17-б, тел.: +38 (050) 326-26-55, e-mail: pv@richter.kiev.ua

Посилання на літературні джерела:

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". Доступно за посиланням: 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". Доступно за посиланням: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf