

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Novembar 2022.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Hlormadinonacetat i nomegestrolacetat: Mere minimizacije rizika od meningeoma

Poštovani,

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt, nosilac dozvole za lek Belara ▼ (etinilestradiol, hlormadinonacetat), 0.03 mg/2 mg, film tableta, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak

- **Lekovi koji sadrže hlormadinonacetat (5-10 mg po tableti) ili nomegestrolacetat (3,75-5 mg po tableti) su indikovani samo kada druge terapijske mogućnosti nisu odgovarajuće. Lečenje treba da bude ograničeno na najnižu efektivnu dozu i najkraće moguće trajanje.**
- **Postoji povećan rizik od razvoja meningeoma (pojedinačnog ili višestrukog) nakon primene hlormadinonacetata ili nomegestrolacetata, prvenstveno pri visokim dozama tokom dugotrajne primene. Rizik se povećava sa porastom kumulativnih doza.**
- **Lekovi koji sadrže hlormadinonacetat ili nomegestrolacetat su kontraindikovani kod pacijenata sa meningeomom ili anamnezom meningeoma.**
- **Pacijente je potrebno pratiti zbog eventualne pojave meningeoma, u skladu sa kliničkom praksom.**
- **Ako se kod pacijenta tokom terapije hlormadinonacetatom ili nomegestrolacetatom dijagnostikuje meningeom, terapija ovim lekovima se mora trajno obustaviti.**

U Republici Srbiji nisu odobreni lekovi koji sadrže visoke doze hlormadinonacetata (5-10 mg), kao ni lekovi koji sadrže nomegestrolacetat.

Jedini lek koji sadrži hlormadinonacetat (u jačini od 2 mg), i to u kombinaciji sa etinilestradiolom, a koji je registrovan u Republici Srbiji je lek Belara. Lek Belara je indikovano za hormonsku kontracepciju.

Meningeom je redak, najčešće benigni tumor moždanih ovojnica. Klinički znaci i simptomi meningeoma mogu biti nespecifični i mogu uključivati promene vida, gubitak sluha ili zvonjenje u ušima, gubitak čula mirisa, glavobolje koje se vremenom pogoršavaju, gubitak pamćenja, pojavu epileptičkih napada ili slabost ekstremiteta.

Nedavno su rezultati dve epidemiološke kohortne studije sprovedene u Francuskoj pokazali povezanost između hlormadinonacetata ili nomegestrolacetata i pojave meningeoma koja zavisi od kumulativne doze.^{1,2} Ove studije su se zasnivale na podacima Zavoda za zdravstveno osiguranje Francuske (CNAM) i obuhvatale su populaciju od 828 499 pacijentkinja koje su uzimale hlormadinonacetat i 1 060 779 pacijentkinja koje su uzimale nomegestrolacetat. Incidenca meningeoma koji su zahtevali hirurško lečenje ili lečenje radioterapijom bila je upoređivana između žena izloženih visokoj dozi hlormadinonacetata (kumulativna doza > 360 mg) ili visokoj dozi nomegestrolacetata (kumulativna doza > 150 mg) i žena koje su bile izložene manjim dozama hlormadinonacetata (kumulativna doza ≤ 360 mg) ili nomegestrolacetata (kumulativna doza ≤ 150 mg).

Rezultati za hlormadinonacetat:

Kumulativna doza hlormadinonacetata	Stopa incidence (u pacijent-godinama)	HRadj (95% CI) ^a
Blago izloženi (≤0,36 g)	6,8/100 000	Ref.
Izloženi > 0,36 g	18,5/100 000	4,4 [3,4-5,8]
1,44 do 2,88 g	11,3/100 000	2,6 [1,4-4,7]
2,88 do 5,76 g	12,4/100 000	2,5 [1,5-4,2]
5,76 do 8,64 g	23,9/100 000	3,8 [2,3-6,2]
Više od 8,64 g	47,0/100 000	6,6 [4,8-9,2]

^a Prilagođeni odnos rizika (engl. *adjusted Hazard Ratio*, HRadj) s obzirom na godine; kumulativna doza i starosna dob kao vremenski zavisne varijable.

Na primer, kumulativna doza od 1,44 g može odgovarati za oko 5 meseci lečenja dnevnom dozom od 10 mg.

Rezultati za nomegestrolacetat:

Kumulativna doza nomegestrolacetat	Stopa incidence (u pacijent-godinama)	HRadj (95% CI) ^a
Mala izloženost (≤0,15 g)	7,0/100 000	Ref.
Izloženost > 0,15	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
1,2 do 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
3,6 do 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Više od 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^a Prilagođeni odnos rizika (engl. *adjusted Hazard Ratio*, HRadj) s obzirom na godine; kumulativna doza i starosna dob kao vremenski zavisne varijable.

Na primer, kumulativna doza od 1,2 g može odgovarati 18-mesečnoj terapiji dnevnom dozom od 5 mg tokom 14 dana svakog meseca.

S obzirom na navedene podatke, lečenje visokim dozama hlormadinonacetata ili visokim dozama nomegestrolacetata treba da bude ograničeno na situacije kada druge terapijske mogućnosti nisu odgovarajuće. Lečenje treba da bude ograničeno na najnižu efektivnu dozu i najkraće moguće trajanje.

Nije identifikovan novi bezbednosni rizik za pojavu meningeoma povezanog sa primenom lekova koji sadrže nisku dozu (2 mg) hlormadinonacetata ili lekova koji sadrže nisku dozu (2,5mg) nomegestrolacetata. Međutim, kako se rizik od meningeoma povećava sa povećanjem kumulativne doze lekova koji sadrže hlormadinonacetat ili nomegestrolacetat, lekovi sa niskom dozom ovih aktivnih supstanci su kontraindikovani kod pacijentkinja kod kojih je već prisutan meningeom ili koje imaju meningeom u istoriji bolesti. Lečenje ovim lekovima je potrebno trajno prekinuti u slučaju pojave znakova i simptoma meningeoma.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Belara je lek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a: www.alims.gov.rs
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Belara možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke u nastavku:

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.

Vladimira Popovića 6

11070 Novi Beograd, Srbija

Telefon: +381 11 660 8998

Fax: +381 11 660 8958

e-mail: prijava@richter.rs

Reference:

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". Dostupno putem linka: 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". Dostupno putem linka: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

S poštovanjem,

Jovana Avramović, mr ph

Odgovorno lice za farmakovigilancu

Predstavništvo Richter Gedeon Nyrt.

