



ОАО ГЕДЕОН РИХТЕР

Основано в 1901 году

**ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО "ГЕДЕОН РИХТЕР" в КР**

720005, КЫРГЫЗСКАЯ РЕСПУБЛИКА, г. БИШКЕК, ул. Игембердиева, 1 «А»,

БЦ «Аврора», офис 703

Тел. +996 312 988115, +996 312 988116

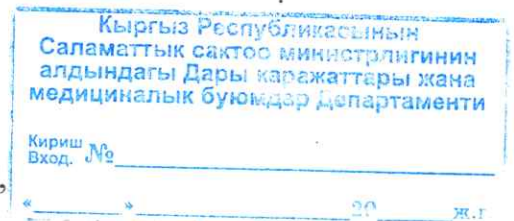
E-mail: orozaliev.richter@gmail.com

ИНН 00108199710379 ОКПО 21766924 БИК 125008

Исх. 01-49/49  
от «11» 04 2024 г.

**Директору Департамента  
лекарственных средств и  
медицинских изделий при  
Министерстве здравоохранения  
Кыргызской Республики  
Бекбоеву К. Т.**

О подаче согласованного  
Плана управления рисками  
лекарственного препарата  
Белара (хлормадинона ацетат + этинилэстрадиол),  
публикации и распространении  
обращения к специалистам системы здравоохранения



**Уважаемый Канат Темирбекович!**

От имени руководства Химического Завода ОАО «Гедеон Рихтер» свидетельствую Вам свое почтение.

Настоящим письмом просим Вас принять план управления рисками (ПУР) для лекарственного препарата Белара (версия 0.2), согласованный в составе регистрационного досье; дата согласования 13.12.2023 г. В составе ПУР было согласовано обращение к специалистам системы здравоохранения о мерах минимизации риска развития менингиомы.

Любезно просим опубликовать обращение к специалистам системы здравоохранения о мерах минимизации риска развития менингиомы на веб-сайте ДЛСиМИ.

План рассылки:

**Обращение к специалистам системы здравоохранения** будет направляться целевой аудитории в бумажном или электронном формате. Перечень лечебно-профилактических учреждений, в которые планируется направить обращение к специалистам системы здравоохранения, представлен в Приложении 2. Распространение обращения к специалистам

системы здравоохранения планируется начать в период после публикации обращения на веб-сайте ДЛСиМИ и до 31 мая 2024 г.

Приложения:

1. Обращение к специалистам системы здравоохранения.
2. Список лечебно-профилактических учреждений – адресатов.

**С уважением,  
Директор Представительства**



**А.Д.Орозалиев**

Королева Н.В. 0555-753-000

11.04.2024

**Хлормадинона ацетат и номегестрола ацетат:****Меры по минимизации потенциального риска менингиомы: о готовящемся обновлении инструкции по применению**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) по согласованию с Европейским агентством по лекарственным средствам и ДЛСиМИ информирует Вас о следующем:

**Резюме**

- Лекарственные препараты, содержащие хлормадинона ацетат (5–10 мг в таблетке) или номегестрола ацетат (3,75–5 мг в таблетке), показаны к применению только в том случае, когда другие методы терапии не подходят. Терапия должна ограничиваться минимальной эффективной дозой и минимальной продолжительностью.
- Существует повышенный риск развития менингиомы (единичной или множественной) после применения хлормадинона ацетата или номегестрола ацетата, преимущественно при применении в высоких дозах в течение длительного времени. Риск возрастает с увеличением кумулятивной дозы.
- Препараты, содержащие хлормадинона ацетат или номегестрола ацетат, противопоказаны пациентам с менингиомой или менингиомой в анамнезе.
- Пациентки должны находиться под наблюдением на предмет возникновения менингиомы; в соответствии со стандартами клинической практики.
- Если у пациентки, принимающей хлормадинона ацетат или номегестрола ацетат, диагностируется менингиома, лечение должно быть прекращено и не должно возобновляться.

**Справочная информация о проблеме по безопасности**

В разных странах зарегистрированы лекарственные препараты с различной формулировкой показаний к применению.

Зарегистрированные в странах ЕС препараты с высокими дозами хлормадинона ацетата или номегестрола ацетата (в дозе 5-10 мг и 3,75-5 мг, соответственно) показаны для терапии расстройств, связанных с дефицитом прогестерона в пременопаузальном периоде, функциональных кровотечений и меноррагии при миомах, эндометриозе, циклической мастодинии и пр. В комбинации с эстрадиолом номегестрола ацетат в дозе 3,75 мг показан для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при симптомах дефицита эстрогенов у женщин, через 6 и более месяцев после последней менструации.

В странах ЕАЭС препараты, содержащие высокие дозы хлормадинона ацетата или номегестрола ацетата, не зарегистрированы.

На территории стран ЕАЭС зарегистрирован препарат Белара® производства ОАО «Гедеон Рихтер», содержащий низкую дозу хлормадинона ацетата – 2 мг в комбинации с этинилэстрадиолом 0,03 мг. Препарат показан для гормональной контрацепции.

Менингиома — редкая, чаще всего доброкачественная опухоль, формирующаяся из мозговых оболочек. Клинические признаки и симптомы менингиомы не специфичны и могут включать изменение зрения, снижение слуха или звон в ушах, потерю обоняния, головные боли, усиливающиеся со временем, потерю памяти, судороги или слабость в конечностях.

Недавно стали доступны новые данные двух французских эпидемиологических когортных

исследований, в которых изучался риск развития менингиомы у женщин, принимающих препараты, содержащие номегестрол или хлормадион<sup>1,2</sup>. Данные этих двух исследований свидетельствуют о том, что риск развития менингиомы возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения и может быть выше у женщин, принимающих номегестрол или хлормадион в течение нескольких лет. В исследованиях также было выявлено, что через один год и более после прекращения приема номегестрола или хлормадинона риск развития этих опухолей уменьшается до уровня, сопоставимого с общепопуляционным.

Учитывая новые данные, лечение высокими дозами хлормадинона ацетата или номегестрола ацетата следует проводить только в тех случаях, когда другие вмешательства признаны нецелесообразными. Лечение должно проводиться в самой низкой эффективной дозе и в течение наиболее короткого периода времени.

Никаких новых проблем по безопасности, связанных с риском развития менингиомы, при применении низкодозированных препаратов, содержащих хлормадинона ацетат (2 мг) или номегестрола ацетат (2,5 мг), не выявлено. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных по безопасности **соотношение пользы и риска препарата Белара<sup>®</sup> является благоприятным.**

Тем не менее, поскольку риск развития менингиомы возрастает с увеличением кумулятивных доз препаратов, содержащих хлормадинона ацетат или номегестрола ацетат, низкодозированные препараты тоже противопоказаны пациентам с менингиомой или менингиомой в анамнезе, а при появлении признаков и симптомов менингиомы лечение должно быть прекращено и не должно возобновляться.

Держатель регистрационного удостоверения ОАО «Гедеон Рихтер» готовит обновление инструкции по применению: вносятся новые сведения о потенциальном риске менингиомы, а также предостережения при назначении и применении препарата с целью обеспечения его безопасного применения.

#### ***Контакты для сообщений о нежелательных явлениях***

Мы просим специалистов здравоохранения сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих у пациенток, применяющих препарат Белара<sup>®</sup>, в ОАО «Гедеон Рихтер» по электронной почте [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu) или по адресу:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в КР; 720005, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А, БЦ «Аврора», 703.

или в ДЛСиМИ, заполнив форму извещения о нежелательной реакции на сайте [pharm.kg](http://pharm.kg).

#### ***Контактные данные компании***

По всем вопросам, связанным с применением препарата Белара<sup>®</sup> обращайтесь в Представительство Компании любым удобным способом:

по электронному адресу [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

по адресу: Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в КР; 720005, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А, БЦ «Аврора», 703.

по телефону: +996 312 988116.

#### **Список литературы:**

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 по ссылке: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_avril-2021-1.pdf](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 по ссылке: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegetrol\\_avril-2021.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf)

11.04.2024

**Chlormadinone acetate and nomegestrol acetate:  
Measures to minimise the potential risk of meningioma – on upcoming safety variation**

Dear Healthcare Professional,

Gedeon Richter Plc. in agreement and European Medicines Agency and the Department of Medicines and Medical Devices would like to inform you the following:

***Summary***

- **Medicinal products containing chlormadinone acetate (5 - 10 mg/tablet) or nomegestrol acetate (3.75 - 5 mg/tablet) are only indicated when other interventions are considered inappropriate. Treatment should be restricted to the lowest effective dose and shortest duration.**
- **There is an increased risk for developing meningioma (single or multiple) after use of chlormadinone acetate or nomegestrol acetate, primarily at high doses over prolonged time. The risk increases with cumulative doses.**
- **Products containing chlormadinone acetate or nomegestrol acetate are contraindicated in patients with a meningioma or a history of meningioma.**
- **Patients should be monitored for meningiomas in accordance with clinical practice.**
- **If a patient treated with chlormadinone acetate or nomegestrol acetate is diagnosed with meningioma, treatment must be permanently stopped.**

***Background on the safety concern***

The nationally approved medicinal products and the wording of the indications varies between countries.

Therapeutic indications in EU for high-dose chlormadinone acetate or nomegestrol acetate monotherapy in a dose of <5-10 mg> <and> <3.75-5 mg, respectively>, in women include treatment of disorders associated with progesterone deficiency in the premenopausal period, functional bleeding and menorrhagia in fibroids, endometriosis, cyclic mastodynia, etc. In combination with estradiol, nomegestrol acetate in the strength 3.75 mg is also indicated for the treatment of hormone replacement therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in women at least 6 months since last menses.

In EAEU Member State countries high-dose chlormadinone acetate or nomegestrol acetate are not registered. In EAEU Member State countries Belara<sup>®</sup> manufactured by Gedeon Richter Plc. - low dose containing chlormadinone acetate (2 mg) in combination with an oestrogen (0.03 mg) is indicated as hormonal contraceptives.

Meningioma is a rare, most frequently benign tumour that forms from the meninges. Clinical signs and symptoms of meningioma may be unspecific and may include changes in vision, hearing loss or ringing in the ears, loss of smell, headaches that worsen with time, memory loss, seizures or weakness in extremities.

Recently, new data raised from two French epidemiological cohort studies in which the risk of

meningioma was investigated in women taking medicines containing nomegestrol or chlormadinone<sup>1,2</sup>. Data from the two studies suggest that the risk of meningioma increases with dose and duration of treatment and may be greater in women taking nomegestrol or chlormadinone for several years. The studies also showed that after women had stopped taking nomegestrol or chlormadinone for one year or more, the risk of developing these tumours was reduced and comparable to the risk in people who never used these medicines.

In view of the newly available data, treatment with high-dose chlormadinone acetate or high-dose nomegestrol acetate should be limited to situations where other interventions are considered inappropriate. Treatment should be restricted to the lowest effective dose and shortest duration.

No new safety concern regarding a risk of meningioma associated with the use of low dose (2 mg) chlormadinone acetate containing medicinal products or low dose (2.5 mg) nomegestrol acetate containing contraceptives could be identified. In view of the currently available safety data, **the benefit-risk balance of Belara<sup>®</sup> is favourable.**

However, as the risk of meningioma increases with increasing cumulative doses of products containing chlormadinone acetate or nomegestrol acetate, low dose products are contraindicated in patients with meningioma or history of meningioma and treatment should be permanently stopped in case of signs and symptoms of meningioma.

Product information of **Belara<sup>®</sup>** will be updated by the Marketing Authorization Holder (Gedeon Richter Plc.) with the new information on the potential risk of meningioma and on precaution to prescribe and use the medicine safely.

#### ***Call for reporting***

We are kindly asking Healthcare professionals to report adverse events in patients taking Belara<sup>®</sup> to Gedeon Richter in the Kyrgyz Republic via e-mail [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu) or at the address:

Representative Office of Gedeon Richter OJSC in the Kyrgyz Republic; 720005, Kyrgyz Republic, Bishkek, Igemberdiev Street, 1A, BC "Aurora", 703.

or to the Department of Medicines and Medical Devices by filling in adverse event notification form on the web-site [pharm.kg](http://pharm.kg).

#### ***Company contact point***

Should you have any questions regarding the use of Belara<sup>®</sup> products, please contact:

by e-mail address [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

at the address: Representative Office of Gedeon Richter OJSC in the Kyrgyz Republic; 720005, Kyrgyz Republic, Bishkek, Igemberdiev Street, 1A, BC "Aurora", 703.

by phone +996 312 988116

#### ***List of literature references:***

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". Available at: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_chlormadinone\\_avril-2021-1.pdf](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". Available at: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare\\_rapport\\_acetate\\_nomegestrol\\_avril-2021.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegestrol_avril-2021.pdf)

**Список лечебно-профилактических учреждений - адресатов**

1. Кыргызский научный центр репродукции человека (г.Бишкек)
2. Городская гинекологическая больница №3 (г.Бишкек)
3. Национальный центр охраны материнства и детства (г.Бишкек)
4. Ошский областной центр репродукции человека (г.Ош)
5. Жалал-Абадский областной центр по охране репродуктивного здоровья человека (г.Жалал-Абад)