

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bellune 35 obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Bellune 35 obložena tableta sadrži 2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Bellune 35 obložena tableta sadrži 29,12 mg laktoza hidrata i 19,64 mg saharoze.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Žute, bikonveksne, okrugle obložene tablete, promjera 5,5-5,7 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa ili bez seboreje) i/ili hirsutizom, u žena reproduktivne dobi.

Za liječenje akni Bellune 35 obložene tablete se smiju koristiti tek kad se lokalno liječenje ili sistemska liječenja antibioticima pokažu neuspješnima.

Kako su Bellune 35 obložene tablete također hormonski kontraceptiv, ne smiju se koristiti u kombinaciji s drugim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.3).

*Paznja:*

Iako Bellune-35 obložene tablete imaju i kontracepcijsko djelovanje, ne smije ih se primjenjivati isključivo za kontrolu začeća, nego se smiju primjenjivati samo u žena koje trebaju liječenje uslijed gore opisanih simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene (vidjeti također dijelove: 4.3.

Kontraindikacije, 4.8. Nuspojave. Za informacije o trajanju liječenja vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

*Paznja:*

Bellune 35 obložene tablete inhibiraju ovulaciju te stoga imaju i kontracepcijsko djelovanje. Bolesnice koje primjenjuju Bellune 35 obložene tablete ne trebaju uzimati dodatnu hormonsku kontracepciju jer bi to dovelo do predoziranja hormonima i nije potrebno za učinkovitu zaštitu od začeća. Iz istog razloga žene koje žele zatrudnjeti ne smiju uzimati Bellune 35 obložene tablete. Bellune 35 obložene tablete treba uzimati redovno kako bi se postigao odgovarajući terapijski učinak te učinkovita kontracepcijska zaštita.

## **Doziranje**

### **Kako uzimati Bellune 35 obložene tablete**

Bellune 35 obložene tablete se moraju uzimati svaki dan prema redosljedu navedenom na pakiranju i otprilike u isto vrijeme te, ako je potrebno, s nešto tekućine. Dnevno se uzima po jedna obložena tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevne stanke, tijekom koje obično dolazi do krvarenja. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje obložene tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećega pakiranja.

Kontracepcijska zaštita počinje prvi dan uzimanja tableta te se nastavlja tijekom sedmodnevne stanke. Istodobno uzimanje hormonskih kontraceptiva stoga mora biti prekinuto.

### **Kako početi uzimati Bellune 35 obložene tablete**

- *Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)*

S uzimanjem obloženih tableta treba početi prvog dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja). Moguće je započeti uzimanje između drugog i petog dana, no tijekom prvog ciklusa preporuča se primjena dodatne mehaničke metode zaštite prvih sedam dana uzimanja tableta.

Samo žene s amenorejom odmah počinju s liječenjem koje im je propisao liječnik; u tom slučaju prvi dan uzimanja tableta je također i prvi dan ciklusa te je primjena nastavljena sukladno preporukama.

- *Prelazak s uzimanja kombiniranog hormonskog oralnog kontraceptiva ili primjena vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera*

Poželjno je da žena počne uzimati Bellune 35 obložene tablete dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodnog kombiniranog pripravaka koja sadrži djelatnu tvar, ali najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja neuzimanja tableta odnosno dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodno uzimanog kontraceptiva koja ne sadrži djelatnu tvar. U slučaju korištenja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera poželjno je da žena počne uzimati Bellune 35 na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera iz pakiranja jednog ciklusa, ali najkasnije na dan kada bi trebala biti sljedeća aplikacija.

- *Prelazak s metoda koje sadrže samo progestagen (minipilula, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS)*

Ako je korisnica prethodno uzimala tabletu koja sadrži samo progestagen, može početi s uzimanjem Bellune 35 obloženih tableta bilo kojeg dana (prelazak s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme kada bi bila sljedeća injekcija). Ipak, u svim navedenim slučajevima potrebna je primjena dodatne mehaničke metode zaštite od začeća tijekom prvih sedam dana uzimanja obloženih tableta.

- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

Žena može s uporabom početi odmah. U tom slučaju ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

S uzimanjem obloženih tableta treba započeti od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako se s uzimanjem tableta započne kasnije, treba primijeniti dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ako je već došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije primjene Bellune 35 obloženih tableta ili treba pričekati prvu mjesečnicu.

Za primjenu u dojenju, vidjeti dio 4.6.

### **Trajanje uzimanja**

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika.

Trajanje uzimanja ovisi o težini simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene te njihovu reagiranju na liječenje. Očekuje se potpun nestanak akni unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja. Ipak, prije potpunog uspjeha može biti potrebno i dulje liječenje, posebice u težim slučajevima.

Preporučuje se završiti liječenje Bellune 35 obloženim tabletama 3 do 4 ciklusa nakon što su se simptomi zadovoljavajuće povukli. Primjena lijeka se ne smije nastaviti samo radi oralne kontracepcije. Bellune 35 se mogu ponovno primijeniti ako se ponovno jave akne povezane s osjetljivošću na androgene. U ovom slučaju je potrebno razmotriti rano ponovno uvođenje liječenja.

U slučaju ponovnog uvođenja liječenja lijekom Bellune 35 (a ukoliko je prošlo 4 ili više tjedana bez primjene tableta), potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije (vidjeti dio 4.4).

Ako se u slučaju teškog oblika akni ili seboreje koji su liječeni najmanje 6 mjeseci te u slučaju hirzutizma koji su liječeni najmanje 12 mjeseci ne postignu rezultati ili zadovoljavajući rezultati liječenja valja ponovno razmotriti koncept liječenja.

Nakon što su se povukli simptomi povezani s osjetljivošću na androgene, u žena u kojih je potrebno nastaviti kontracepciju potrebno je prijeći na niskodozirne oralne kontraceptive

### **Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta**

Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene tablete Bellune 35, kontracepcijska zaštita nije smanjena. U tom slučaju korisnica mora uzeti tabletu čim se sjeti, te nastaviti s uzimanjem ostalih tableta u uobičajeno vrijeme. Ako je prošlo više od 12 sati od propuštene tablete Bellune 35, kontracepcijska zaštita više nije pouzdana.

Postupanje u slučaju propuštenih doza obloženih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje obloženih tableta nikada ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana.
2. Kako bi se postigla prikladna kontracepcijska zaštita, potrebno je sedam dana neprekinutog uzimanja tableta da se održi prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi mogu se dati ovi savjeti;

#### **• Prvi tjedan**

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu što je moguće prije, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno, mehaničku zaštitu, primjerice prezervativ, treba primjenjivati sljedećih sedam dana. Ako je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih obloženih tableta u danima bližim razdoblju kad se tablete ne uzimaju, znače i veću mogućnost trudnoće.

#### **• Drugi tjedan**

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala obložene tablete u sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ako to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne obložene tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan

Radi neizbježnog predstojećega razdoblja neuzimanja tableta, nemoguće je jamčiti potpunu kontracepcijsku zaštitu. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja obloženih tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Uz pristanak na bilo koju od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su obložene tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema razdoblja neuzimanja tableta između pakiranja. Nije vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja obloženih tableta.

2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje obloženih tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti obloženu tabletu, te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti obloženu tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

### **Izostanak krvarenja**

Ako nije došlo do krvarenja, ne smije se nastaviti s primjenom Bellune 35 obloženih tableta sve dok se sa sigurnošću ne isključi trudnoća.

### **Postupanje u slučaju intermenstruacijskog krvarenja**

Kao i kod drugih kombiniranih oralnih kontraceptiva, prilikom primjene Bellune 35 može se javiti neredovito krvarenje (točkasto ili probojno), posebice tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga je značajno napraviti procjenu nepravilnog krvarenja tek nakon perioda prilagodbe od otprilike tri ciklusa. Ako se nepravilno krvarenje ne povlači ili se pojavi nakon prethodno pravilnih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir nehormonalne uzroke te je potrebno učiniti detaljan pregled kako bi se isključile malignosti ili trudnoća. Ovo može uključivati i kiretažu.

### **Savjet u slučaju povraćanja ili teškog proljeva**

Povraćanje ili teški proljev mogu smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva zbog nepotpune apsorpcije djelatnih tvari. U tom slučaju treba primijeniti dodatne kontracepcijske mjere (uz iznimku Knaus-Ogino kalendarske metode i metode mjerenja temperature). Ako dođe do povraćanja ili teškog proljeva u prva tri do četiri sata nakon uzimanja obložene tablete, potrebno je uzeti novu tabletu što je prije moguće. Novu tabletu je potrebno uzeti ako je moguće unutar 12 sati od uobičajenog uzimanja tablete. Ukoliko je prošlo više od 12 sati može se primijeniti savjet u slučaju propuštenog uzimanja tableta naveden u dijelu *Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta*. Ako korisnica ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

### *Posebne populacije bolesnika*

#### *Stariji bolesnici*

Nije primjenjivo. Bellune 35 nisu indicirane nakon menopauze.

#### *Djeca i adolescenti*

Bellune 35 su indicirane samo nakon prve menstruacije.

#### *Bolesnice sa oštećenjem funkcije jetre*

Bellune 35 su kontraindicirane u žena s teškom bolesti jetre sve dok se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu. Vidjeti dio 4.3.

#### *Bolesnice sa oštećenjem funkcije bubrega*

Bellune 35 nisu ispitivane u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za promjenom liječenja u ovoj populaciji bolesnika.

#### **Način primjene**

Za oralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Lijekovi koji sadrže kombinaciju estrogena i progestagena ne smiju se uzimati u slučaju prisutnosti bilo kojeg od navedenih stanja. Ako se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom njihove primjene, Bellune 35 se odmah moraju prestati uzimati.

- individualna ili obiteljska anamneza poznate idiopatske venske tromboembolije (VTE) (obiteljska anamneza je povezana s pojavom VTE u relativno mladoj dobi u braće ili roditelja)
- istodobna primjena s drugim hormonskim kontraceptivom (vidjeti dio 4.1)
- postojeća venska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- postojeća arterijska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris i tranzitorna ishemijska ataka)
- postojeći ili cerebrovaskularni događaj ili njegovo postojanje u anamnezi
- prisutnost jakog faktora ili višestrukih faktora rizika za nastanak venske ili arterijske tromboze (vidjeti dio 4.4) kao što su:
  - šećerna bolest s oštećenjima krvnih žila
  - teška hipertenzija
  - teška dislipoproteinemija
- anemija srpastih stanica
- nasljedna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (APC), nedostatak antitrombinaIII, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, hiperhomocisteinemija i pojava antifosfolipidnih protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans)
- postojeći teški poremećaji jetrene funkcije (uključujući poremećaje izlučivanja kao što su Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom)/ teška bolest jetre (npr. aktivni virusni hepatitis, teška ciroza) tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
- postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi;
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u anamnezi
- pušenje (vidjeti poglavlje 4.4)
- poznate maligne bolesti genitalnih organa ili dojki, a koje su ovisne o spolnim hormonima ili sumnja na njihovo postojanje
- idiopatska žutica u trudnoći, teški svrbež u trudnoći ili herpes u trudnoći, otoskleroza sa znakovima pogoršanja u prethodnim trudnoćama
- želja za trudnoćom, postojeća trudnoća ili sumnja na istu, dojenje
- preosjetljivost djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Bellune 35 obložene tablete kontraindicirane su za istovremenu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Bellune 35 obložene tablete ne primjenjuju se u muškaraca.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bellune 35 obložene tablete se sastoje od progestagenaciproteronacetata i estrogena etinilestradiola te se primjenjuju tijekom 21-og dana mjesečnog ciklusa. Sastav je sličan sastavu kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK). Kliničko i epidemiološko iskustvo s kombinacijama estrogena i progestagena se pretežno temelji na KOK-u. Stoga sljedeća upozorenja vezana uz primjenu KOK-a vrijede i za primjenu Bellune 35.

##### **Liječnički pregled / savjetovanje**

Prije početka terapije valja obaviti opći pregled (uključujući mjerenje tjelesne težine, krvnog tlaka, pregled srca, nogu i kože, testove urina kako bi se odredila koncentracija šećera te ako je potrebno testove posebnih funkcija jetre) te ginekološki pregled (uključujući pregled dojki i cervikalnog razmaza), a kako bi se odredile bolesti u slučaju liječenja i rizičnih stanja, potrebno je znati i detaljnu obiteljsku anamnezu. Pri pregledu se je potrebno voditi informacijama navedenima u dijelu 4.3 Kontraindikacije te dijelu 4.4 Posebna upozorenja i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi. Valja isključiti trudnoću. Preporučuje se izvršiti liječničke preglede u intervalima od približno 6 mjeseci za vrijeme uzimanja tableta, odnosno u intervalima prilagođenima individualnoj korisnici jer se kontraindikacije i faktori rizika mogu pojaviti i tijekom primjene lijeka.

Ako su se tromboembolijske bolesti (npr. duboka venska tromboza, moždani udar, infarkt miokarda) javile u krvnih srodnika u mlađoj dobi, valja isključiti poremećaje u zgrušavanju krvi.

Dotadno valja istaknuti da uzimanje oralnih kontraceptiva ne štiti od HIV infekcija (AIDS) ili drugih spolno prenosivih bolesti.

##### **Trajanje uzimanja**

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika (vidjeti dio 4.2).

Ako je zapaženo bilo koje od navedenih stanja/faktora rizika, korist primjene Bellune 35 obloženih tableta mora se procijeniti u odnosu na moguće rizike za svaku ženu pojedinačno te se sa ženom mora raspraviti prije odluke o početku primjene Bellune 35 obloženih tableta. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prvoga pojavljivanja bilo kojeg od navedenih stanja ili faktora rizika, žena se mora javiti svom liječniku. Liječnik tada mora odlučiti da li se i uzimanje Bellune 35 obloženih tableta mora prekinuti.

##### **Poremećaj cirkulacije**

- Primjena Bellune 35 obloženih tableta nosi povećan rizik od nastanka venske tromboembolije (VTE), u usporedbi s neprimjenom. Povišeni rizik od VTE je najveći tijekom prve godine početka uzimanja Bellune 35 obloženih tableta ili kad se ponovno započinje uzimati ili prelazi s drugog hormonskog oralnog kontraceptiva na lijek Bellune 35 nakon razdoblja bez tableta od najmanje mjesec dana. Venska tromboembolija može biti fatalna u 1-2% slučajeva.
- Opservacijska ispitivanja su pokazala da je rizik od VTE s Bellune35 1,5 do 2 puta viši nego za kombinirane oralne kontraceptiva (KOK) koji sadrže levonorgestrel i može biti sličan riziku za kontraceptive koji sadrže gestoden, dezogestrel ili drospirenon.
- U skupini korisnica Bellune 35 obloženih tableta vrlo je vjerojatno da su i bolesnice koje mogu imati prirodni povećani kardiovaskularni rizik, primjerice povezan sa sindromom policističnih jajnika.
- Epidemiološka ispitivanja također ukazuju na povezanost primjene hormonskih kontraceptiva s povećanim rizikom za nastanak arterijske tromboembolije (infarkt miokarda, tranzitorna ishemijska ataka).



- Iznimno rijetko je u korisnica hormonskih kontraceptiva prijavljena pojava tromboze u drugim krvnim žilama, npr. u jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim, moždanim ili mrežničnim venama i arterijama.
- **Simptomi venske ili arterijske tromboze ili cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:** neuobičajenu unilateralnu bol i/ili oticanje noge; iznenadnu jaku bol u prsnom košu, koja se može ili ne mora širiti u lijevu ruku; iznenadan nedostatak zraka; iznenadan napad kašlja; neuobičajenu, jaku ili dugotrajnu glavobolju; iznenadni djelomičan ili potpun gubitak vida; diplopiju; nejasan govor ili afaziju; vrtoglavicu; kolaps sa ili bez žarišnih epileptičkih napadaja; iznenadnu slabost ili snažno izraženu obamrlost jedne strane tijela ili jednog dijela tijela; poremećaje motoričkih funkcija; akutni abdomen.

Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod.

Potencijal za povećani sinergistički rizik od tromboze mora se uzeti u obzir u žena koje imaju kombinaciju faktora rizika ili imaju teži oblik individualnog faktora rizika. Taj povećani rizik može biti veći od jednostavnog kumulativnog faktora rizika. Lijek Bellune 35 ne smije biti propisan u slučaju negativne procjene rizika i koristi (vidjeti dio 4.3 *Kontraindikacije*).

- **Rizik za nastanak venskih tromboembolijskih događaja raste s:**
  - dobi;
  - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Bellune 35 obložene tablete);
  - pozitivnom obiteljskom anamnezom (tj. venska tromboembolija u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ako postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.
  - produljenom imobilizacijom, većom operacijom, bilo kakvom operacijom u području nogu ili teškom traumom. U navedenim situacijama savjetuje se prekid primjene (u slučaju elektivne operacije najmanje četiri tjedna prije) te nastavak primjene tek dva tjedna nakon potpune ponovne mobilnosti. Mora se razmotriti antitrombotsko liječenje ako uzimanje Bellune 35 obloženih tableta nije prekinuto na vrijeme.
  - pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>).
- **Rizik za nastanak arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog događaja raste s:**
  - dobi;
  - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Bellune 35 obložene tablete);
  - dislipoproteinemijom;
  - pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - hipertenzijom;
  - migrenom;
  - bolešću srčanih zalistaka;
  - fibrilacijom atrijske;
  - pozitivnom obiteljskom anamnezom (arterijska tromboza u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ako postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.

- Druga medicinska stanja koja se povezuju sa štetnim cirkulatornim događajima uključuju šećernu bolest, sindrom policističnih jajnika, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronične upalne bolesti crijeva (npr. Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemiju srpastih stanica.
- Biokemijski faktori koji mogu upućivati na nasljedne ili stečene predispozicije za vensku ili arterijsku trombozu mogu uključivati rezistenciju na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemiju, nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, pojavu antifosfolipidnih protutijela (protutijela antikardiolipina, lupus antikoagulantni).
- Mora se uzeti u obzir povećan rizik od nastanka tromboembolije u puerperiju (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).
- Povećanje učestalosti ili jačine migrene tijekom primjene Bellune 35 obloženih tableta (što mogu biti prodromi cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog trenutnom prekidu uzimanju Bellune 35 obloženih tableta.
- Žene starije od 40 godina i žene sa flebitisom u anamnezi te sklonošću za nastanak šećerne bolesti valja posebno motriti
- Bolesti /čimbenici rizika koji zahtijevaju poseban medicinski nadzor: šećerna bolest, hipertenzija, varikozne vene, flebitis, otoskleroza, epilepsija, Sydenhamova koreja, porfirija, benigni tumor maternice.
- Ženama koje primjenjuju Bellune 35 obložene tablete mora se posebno naglasiti da kontaktiraju svoga liječnika u slučaju mogućih simptoma tromboze. U slučaju sumnje na trombozu ili potvrđene tromboze, primjena Bellune 35 obloženih tableta mora se prekinuti. Odgovarajuća druga kontracepcija se mora započeti zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

#### **Razlozi za trenutni prekid uzimanja Bellune 35 obloženih tableta:**

- glavobolje nalik migreni koje se javljaju po prvi put ili postaju značajno jače, ili neuobičajeno česte ili neuobičajeno jake glavobolje
- iznenadni poremećaji vida ili sluha ili drugi poremećaji percepcije
- poremećaji kretanja, posebice paraliza (mogući prvi znakovi moždanog udara), prvi znakovi tromboflebitisa ili tromboembolijskih simptoma (npr. neuobičajena bol ili oticanje jedne ili obje noge, probadajuća bol pri disanju ili kašalj nejasnog uzroka), osjećaj boli ili pritisak u prsnom košu
- 6 tjedana prije planiranog velikog operativnog zahvata (npr. abdominalni, ortopedski), bilo kakva operacija nogu, medicinsko liječenje varikoznih vena ili produljena imobilizacija, npr. nakon nesreće ili operativnog zahvata. Uzimanje lijeka ne smije započeti ranije od 2 tjedna nakon potpunog oporavka. U slučaju hitnih operativnih zahvata obično je indicirana profilaksa za nastanak tromboze, npr. heparin primijenjen supkutano.
- pojava žutice, hepatitisa ili općenitog svrbeža
- pojačavanje epileptičkih napadaja
- značajno povišenje krvnog tlaka
- početak teške depresije
- teška bol u gornjem dijelu trbušne šupljine ili povećanje jetre
- značajno pogoršanje bolesti za koje je poznato da se pogoršavaju tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva ili trudnoće
- trudnoća (vidjeti dio 5.3)

#### **Povišenje krvnog tlaka**

Iako je malo povišenje krvnog tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive ili Bellune 35, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ako se tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva razvije kontinuirana klinički značajna hipertenzija, tada se preporuča prekid uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva te liječenje hipertenzije. U slučajevima kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka mogu normalizirati antihipertenzivnom terapijom.



## **Tumori**

Neka epidemiološka ispitivanja ukazala su da dugotrajna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može povećati rizik za nastanak karcinoma grlića maternice. I dalje nije jasno u kojoj mjeri ulogu imaju seksualno ponašanje, što je teško kvantitativno odrediti, te ostali čimbenici kao što je infekcija humanim papilomavirusom (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz o uzroku. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan s ranije postavljenom dijagnozom karcinoma dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili oboma. Čini se da je karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva u manje klinički uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima nakon primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U izoliranim slučajevima, ovi tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Zloćudne bolesti mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod.

## **Povišenje ALT-a**

Tijekom kliničkih ispitivanja s bolesnicima koji su liječeni zbog hepatitis C infekcije (HCV) lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir s ili bez ribavirina, povišenje vrijednosti transaminaze (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti zabilježeno je značajno češće kod žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

## **Depresija i suicidalnost**

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

## **Smanjena učinkovitost**

Učinkovitost Bellune 35 obloženih tableta može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2 *Doziranje i način primjene*), poremećaja probavnog sustava (vidjeti dio 4.2 *Doziranje i način primjene*) ili lijekova u istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

## **Ostala stanja**

Žene s hipertrigliceridemijom, ili pozitivnom obiteljskom anamnezom iste, mogu imati povišen rizik za razvoj pankreatitisa ako uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Prema izvještajima, u trudnoći i tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, zabilježeno je da se javljaju ili pogoršavaju sljedeće bolesti (iako nije moguće jasno dokazati povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva): žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, kolelitijaza, porfirija,

sustavni lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha srednjeg uha povezan s otosklerozom.

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeno primijenjeni estrogenu mogu uzrokovati ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre zahtijevaju prekid uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne vrata na normalne vrijednosti. Ponovno javljanje kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su se javili u prethodnoj trudnoći ili tijekom prijašnje primjene steroidnih spolnih hormona, također zahtijevaju prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu imati utjecaj na perifernu rezistenciju inzulina te toleranciju glukoze, nema dokaza da je potrebno promijeniti njihovo doziranje u žena sa šećernom bolesti koje uzimaju niske doze kombiniranih oralnih kontraceptiva (< 0.05 mg etinilestradiola). Ipak, žene sa šećernom bolesti valja pažljivo motriti, posebice u prvo vrijeme primjene oralne kontracepcije.

Također je zabilježeno pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Povremeno se može javiti kloazma, posebice u žena s trudničkom kloazmom u anamnezi; žene s predispozicijom za nastanak kloazme trebaju izbjegavati izlaganje direktnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Ako su se simptomi bolesti nedavno značajno pogoršali u žena koje boluju od hirzutizma, uzroci se moraju razjasniti diferencijalnom dijagnozom (tumor potaknut androgenima, poremećaji enzima kore nadbubrežne žlijezde).

Utjecaj na normalne vrijednosti kliničke kemije: Razina sedimentacije eritrocita može se povećati bez prisustva bolesti. Povišenje razine bakra u serumu, vrijednosti željeza u serumu te alkalne leukocitne fosfataze također su zabilježene.

Povremeno se mogu javiti poremećaji metabolizma folne kiseline i triptofana.

#### *Intolerancija laktoze*

Ovaj lijek sadrži laktozu i saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze i fruktoze, nedostatkom laktaze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili insuficijencijom sukraza-- izomaltaza insuficijenciju ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prilikom istodobne primjene drugih lijekova potrebno je pogledati sažetke opisa svojstava lijekova kako bi se identificirale potencijalne interakcije.

#### *Učinak drugih lijekova na Bellune 35*

Interakcije se mogu pojaviti s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i dovesti do probojnoga krvarenja i/ili trudnoće.

*Tvari koje povećavaju klirens Bellune 35 (smanjena učinkovitost Bellune 35 uslijed indukcije enzima), npr:*

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin te moguće i okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin te lijekovi koji sadrže gospinu travu.

*Tvari s varijabilnom učinkovitosti na klirens Bellune 35, npr.:*

Kada se primjenjuju istodobno s Bellune 35, mnogi HIV/HCV inhibitori proteaze i nenuklozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. U nekim slučajevima ove primjene mogu biti klinički značajne.

Žene koje primaju terapiju bilo kojeg od navedenih lijekova trebaju privremeno upotrebljavati mehaničku zaštitu kao dodatak kombiniranim lijekovima za oralnu kontracepciju, tj. tijekom cijelog vremena uzimanja lijeka te 28 dana nakon prestanka njegovog uzimanja.

Ako razdoblje u kojem se koristi mehanička zaštita traje dulje od vremena u kojem se uzimaju Bellune 35 obložene tablete iz jednog pakiranja, sljedeće pakiranje treba započeti bez uobičajene stanke u uzimanju kontraceptiva.

*Učinak Bellune 35 na druge lijekove*

Bellune 35 obložene tablete mogu djelovati na metabolizam drugih lijekova. Koncentracije u plazmi i tkivu mogu se ili povećati (primjerice ciklosporin) ili smanjiti (primjerice lamotrigin).

Potreba za uzimanjem antidijabetičkih lijekova može se promijeniti zbog utjecaja na toleranciju glukoze.

*Pažnja:* Bellune 35 obložene tablete se ne smiju kombinirati s lijekovima koji se primjenjuju za hormonsku kontracepciju; takve lijekove ukoliko je moguće treba prestati uzimati prije početka liječenja lijekom Bellune 35 obložene tablete (vidjeti dio 4.2).

Farmakodinamičke interakcije

Istovremena upotreba lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ili bez ribavirina može povećati rizik za porast ALT-a (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Stoga, korisnice Bellune 35 obloženih tableta moraju koristiti alternativnu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju samo s progestagenom ili nehormonske metode) prije započinjanja liječenja s ovom kombinacijom lijekova. Bellune 35 obložene tablete mogu se ponovno početi uzimati 2 tjedna nakon završetka liječenja s ovom kombinacijom lijekova.

*Laboratorijski testovi*

Primjena Bellune 35 može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova uključujući biokemijske parametre jetre, funkciju štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulin koji veže kortikosteroid i frakcije lipida/ lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata, parametre koagulacije i fibrinolize. Stoga je potrebno informirati laboratorijsko osoblje o uzimanju Bellune 35.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Primjena Bellune 35 obloženih tableta kontraindicirana je tijekom trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Trudnoću je potrebno isključiti prije primjene Bellune 35.

Ako dođe do trudnoće tijekom terapije Bellune 35 obloženim tabletama, mora se odmah prekinuti primjena tableta. Prethodna primjena Bellune 35 obloženih tableta ipak nije razlog za okončavanje trudnoće.

Dojenje

Ciproteronacetat se prenosi u mlijeko žena koje doje. Otprilike 0,2 % majčine doze će doći do novorođenčeta putem mlijeka, što odgovara dozi od otprilike 1 mikrogram/mg. Oko 0,02 % dnevne majčine doze etinilestradiola može se prenijeti na novorođenče putem mlijeka tijekom dojenja. Stoga majke koje doje ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bellune 35 ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Postoji povećan rizik od tromboembolije (npr. venska tromboza, plućna embolija, moždani udar, infarkt miokarda) u svih žena koje koriste Bellune 35 obložene tablete (vidjeti dio 4.4).

Rizik može biti dodatno povišen daljnjim čimbenicima (pušenje, hipertenzija, poremećaji zgrušavanja krvi ili metabolizma lipida, značajna pretilost, varikozne vene, flebitis u anamnezi i tromboza), vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*

Za ostale nuspojave kao što je tumor jetre, karcinom cerviksa i dojki, također vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.*

Nuspojave zabilježene u korisnicima Bellune 35 obloženih tableta su navedene u tablici u nastavku, a prema MedDRA – klasifikaciji organskih sustava i odgovarajućoj učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### *Tablični popis nuspojava*

<b>MedDRA – klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Česte (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje česte (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetke (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljevanje		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti	
Krvožilni poremećaji			tromboembolija	povišenje krvnog tlaka
Pretrage	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	
Poremećaji metabolizma i prehrane		zadržavanje tekućine		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena		
Psihijatrijski poremećaji	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	utjecaj na libido		
Poremećaji	bol u prsnoj koži,	hipertrofija dojki	iscjedak iz dojki,	

reproduktivnog sustava i dojki	osjetljivost dojki, intermenstrualnokrvarenje		vaginalni iscjedak	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, kloazma	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>	
Poremećaji jetre i žući				poremećaji funkcije jetre i žući

#### Opis odabranih nuspojava

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeno primijenjeni estrogene mogu uzrokovati ili pogoršati simptome angioedema.

Sljedeći štetni događaji/nuspojave u žena koje koriste Bellune 35 ili kombinirane oralne kontraceptive su raspravljani/e u dijelu 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Cerebrovaskularni incidenti
- Povišenje krvnog tlaka
- Hipertrigliceridemija
- Promjene u toleranciji glukoze ili učinak na perifernu inzulinsku rezistenciju
- Tumori jetre (benigni ili maligni)
- Poremećaj funkcije jetre
- Kloazma
- U žena s nasljednim angioedemom egzogeni estrogene mogu induirati ili pogoršati simptome angioedema
- pojava ili pogoršanje stanja za koje povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije jasno dokazana: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom, stvaranje žučnih kamenaca, porfirija, sustavni lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom
- Crohnova bolest, ulcerozni kolitis
- Karcinom grlića maternice
- Karcinom dojke
- Početak teške depresije

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je blago povećana u korisnicima oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima nije definitivno potvrđena. Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V\\*](#)

#### 4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi nisu dostupni. Ovisno o općim iskustvima vezanim uz kombinirane oralne kontraceptive mogu se javiti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje te, u mladih djevojaka, lagano vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja; liječenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiandrogeni; antiandrogeni i estrogini, ATK oznaka: G03H B01

Sebacijska žlijezda folikule dlake su osjetljive na androgen. Akne i seboreja su djelomično posljedica poremećaja rada sebacijske žlijezde koji može biti uzrokovan povećanom perifernom osjetljivošću ili povišenim razinama androgena u plazmi. Obje djelatne tvari sadržane u Bellune 35 obloženim tabletama imaju pozitivan terapijski učinak. Ciproteronacetat kompetitivno dislocira androgene u ciljnim stanicama te stoga poništava androgenu aktivnost. Zbog anigonadotropnog učinka koncentracija androgena u plazmi se smanjuje. Taj antigonadotropni učinak pojačava se etinilestradiolom koji također regulira sintezu globulina koji veže spolne hormone (SHBG — sexual hormone binding globulin) u plazmi. Razine slobodnog androgena u plazmi se smanjuju. Liječenje Bellune 35 obloženim tabletama obično dovodi do izlječenja eflorescencije akni nakon 3 do 4 mjeseca. Pretjerana masnoća kože i kose nestaje ranije. Gubitak kose ovisan o androgenu se također smanjuje. U liječenju hirsutizma u žena valja naglasiti da do tog učinka dolazi sporije. Razlika je vidljiva tek nakon nekoliko mjeseci.

Ciproteronacetat je također jaki progestagen, koji u kombiniranoj primjeni s etinilestradiolom ima kontraceptivni učinak. Taj učinak se temelji na interakciji centralnih i perifernih mehanizama, od kojih se najvažnijima mogu smatrati inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sluzi. Nadalje, kao rezultat morfoloških i enzimskih promjena endometrija postaje posebice nepovoljno mjesto za implantaciju.

Zaštita od začeća započinje prvim danom primjene.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

- *Ciproteronacetat:*

#### Apsorpcija

Oralno primjenjene različite koncentracije ciproteronacetata potpuno se apsorbiraju. Vrhunac koncentracije u serumu nakon uzimanja Bellune 35 obloženih tableta od 15 ng/ml postiže se nakon 1,6 sati. Apsolutna bioraspodivnost je otprilike 88 %. U usporedbi s vodenom mikrokristaličnom suspenzijom, relativna bioraspodivnost ciproteronacetata iz Bellune 35 obloženih tableta bila je 109%.

#### Distribucija

Ciproteronacetat se gotovo u potpunosti veže uz serumski albumin. Oko 3,5-4% ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, a ostatak je vezan na albumin. Vezanje ciproteronacetata na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) nije moguće otkriti, stoga promjene u koncentraciji SHBG koje su uzrokovane etinilestradiolom ne ukazuju na utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

#### Metabolizam

Ciproteronacetat se metabolizira različitim putevima degradacije, uključujući hidroksilaciju i konjugacijske korake. Glavni metabolit ljudskoj u plazmi je 15β-OH-CPA

#### Izlučivanje

Razine ciproteronacetata u serumu smanjuju se u dvije faze obilježene poluvremenima života od otprilike 0,8 sati te 2,3 dana. Klirens ciproteronacetata iz seruma je 3,6 ml/min/kg. Neke od primijenjenih doza



ciproteronacetata izlučuju se u neizmjenjenom obliku putem žuči. Veći dio doze se izlučuje u obliku metabolita putem bubrega i žuči u omjeru 3:7s poluvremenom života od 1,9 dan. Metaboliti se izlučuju iz plazme u usporedivom odnosu (vrijeme poluživota od 1,7 dana).

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Zbog dugotrajnog poluvremena eliminacije ciproteronacetata iz seruma, nakupljanje ciproteronacetata u serumu očekuje se unutar ciklusa uzimanja tableta ako se one uzimaju svaki dan. Srednja vrijednost najviših koncentracija povisuje se s 15 ng/ml (1. dan) do 21 ng/ml i 24 ng/ml na kraju prvog ciklusa terapije, odnosno na kraju trećeg ciklusa terapije. Stanje dinamičke ravnoteže dostiže se nakon otprilike 10 dana. Tijekom dugotrajnog liječenja ciproteronacetat se nakuplja u razini od 2-2,5 u terapijskim ciklusima.

Pušenje nema utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

- *Etinilestradiol:*

#### Apsorpcija:

Oralne primjenjen etinilestradiol se brzo i potpuno apsorbira. Nakon jedne doze Bellune 35 obloženih tableta vrhunac koncentracije u serumu od otprilike 80 pg/ml doseže se nakon 1,7 sati. Relativna bioraspoloživost etinilestradiola iz Bellune 35 obloženih tableta u odnosu na vodenu mikrokristalnu suspenziju je bila skoro potpuna.

#### Distribucija

Određeni volumen distribucije od otprilike 5L/kg određen je za etinilestradiol. Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično, veže za albumine plazme. 2% etinilestradiola prisutno je u plazmi u slobodnom obliku. Bioraspoloživost etinilestradiola može se promijeniti u oba smjera drugim lijekovima. Ipak, nema interakcija s visokim dozama vitamina C. Ponovljene doze etinilestradiola induciraju sintezu SHBG i globulina koji veže kortikosteroide (CBG) u jetri. Ipak, razina indukcije SHBG ovisi o kemijskoj strukturi i dozi istodobno primijenjenog progestagena; tijekom liječenja Bellune 35 obloženim tabletama zabilježeno je povišenje razina SHBG s otprilike 100 nmol/l na 300 nmol/l i razina CBG od otprilike 50 mikrograma/ml na 95 mikrograma/ml.

#### Metabolizam

Etinilestradiol metabolizira se putem apsorpcije i prvim prolazom kroz jetru, što rezultira smanjenom apsolutnom i varijabilnom oralnom bioraspoloživošću. Određeni metabolički klirens etinilestradiola iz plazme je otprilike 5 ml/min/kg.

#### Izlučivanje

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dva stupnja eliminacije koji su karakterizirani poluživotima od otprilike 1 -2 sata, odnosno 20 sati. Zbog analitičkih razloga ti parametri se mogu izračunati samo nakon primjene relativno visokih doza.

Nepromijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem bubrega i žuči u odnosu 4:6 s poluvremenom života od otprilike 1 dan.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Zapaženo je povećanje koncentracije etinilestradiola od 30 do 40 % koje se postiže nakon 3-4 dana, a odgovara poluvremenu života dispozicije etinilestradiola iz seruma i dnevnoj primjeni u usporedbi s jednostrukom primjenom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

- *Etinilestradiol*

Profil toksičnosti etinilestradiola dobro je poznat. Nema relevantnih nekliničkih podataka koji bi pružili dodatne sigurnosne informacije propisivaču osim onih koji su već uključeni u ostale dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

- *Ciproteronacetat*

#### Sistemska toksičnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

#### Embriotoksičnost/ teratogenost

Primjena ciproteronacetata tijekom diferencijacijske faze genitalnih organa osjetljive na hormone može dovesti do znakova feminizacije u muških fetusa nakon viših doza. Promatranje muške novorođenčadi koja je bila izložena ciproteronacetatu u maternici nije pokazalo nikakve znakove feminizacije. Ipak, trudnoća je kontraindikacija za uporabu Bellune 35 obloženih tableta. Ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti kombinacije obje djelatne tvari nije dala dokaz o teratogenom potencijalu liječenja tijekom organogeneze (kraj liječenja prije završetka diferencijacije vanjskih spolnih organa) koje bi išlo izvan poznatog utjecaja na diferencijaciju muških spolnih organa.

#### Genotoksičnost, karcinogenost

Testovi mutagenosti dali su negativne rezultate kada su se provodili s ciproteronacetatom. Ipak, dalji testovi pokazali su da je ciproteronacetat sposoban stvarati privlačenja s DNA (te povećanje u aktivnosti obnavljanja DNA) u stanicama jetre štakora, majmuna i ljudi.

Taj oblik DNA privlačenja nastao je pri sistemskom izlaganju koje se može očekivati u preporučenim dozama. Posljedice liječenja ciproteronacetatom *in vivo* bile su povećana učestalost žarišnih, moguće preneoplastičnih lezija jetre s promijenjenom ekspresijom enzima u ženki štakora.

Kliničko značenje ovih saznanja trenutno nije određeno. Dosadašnje kliničko iskustvo nije ukazalo na povećanu učestalost nastanka tumora jetre u ljudi.

Ispitivanja tumorogenosti ciproteronacetata u glodavaca nisu ukazala na bitnu razliku u odnosu na druge spolne steroide. Ipak, treba imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji su ovisni o hormonu.

U cjelini, dostupna saznanja nisu pružila negativne dokaze za primjenu Bellune 35 obloženih tableta u ljudi ako su tablete uzimane sukladno uputama za navedene indikacije te u preporučenoj dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

laktoza hidrat,  
kukuruzni škrob,  
povidon K25,  
talk,  
magnezijev stearat,

#### *Ovojnica:*

saharoza,  
kalcijev karbonat,  
talk,  
makrogol 6000,

povidon K90,  
titanijev dioksid (E171),  
glicerol (85 postotni),  
željezov oksid, žuti (E172),  
montanglikol vosak.

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

63 (3x21) obloženih tableta u blisteru (PVC/Al), u kutiji

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-841715893

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE**

Datum prvog odobrenja: 26. travnja 2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2018.