

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

BELARA 0,03 mg/2 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,030 mg etinilestradiola i 2 mg klormadinon acetata.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 69,5 mg laktoza hidrata  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta  
Okrugla, svijetloružičasta filmom obložena tableta, promjera 6,0-6,2 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija.  
Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Belara treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Belara u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje filmom obloženih tableta

Jedna se filmom obložena tableta mora uzeti svaki dan u isto vrijeme (po mogućnosti navečer) tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega slijedi sedmodnevna stanika tijekom koje se ne uzimaju filmom obložene tablete; dva do četiri dana nakon uzimanja posljednje tablete treba nastupiti abrupcijsko krvarenje slično menstruaciji. Nakon sedmodnevnog intervala u kojemu se lijek ne uzima, terapiju treba nastaviti s novim pakiranjem lijeka Belara bez obzira na to je li krvarenje prestalo ili još traje.

##### Način primjene

Filmom obložene tablete se istiskuju iz blistera koji je označen odgovarajućim danom u tjednu, te se gutaju cijele, po potrebi s malo tekućine. Filmom obložene tablete se moraju uzimati svakodnevno slijedeći smjer strelice.

##### Početak primjene filmom obloženih tableta

*Kada se prethodno (tijekom posljednjeg menstruacijskog ciklusa) nije primjenjivala hormonska kontracepcija.*

Prvu filmom obloženu tabletu treba uzeti prvoga dana prirodnog ciklusa žene, t.j. prvoga dana krvarenja sljedeće menstruacije. Ako se filmom obložena tableta uzme prvoga dana menstruacije, kontracepcija počinje prvoga dana primjene i nastavlja se i tijekom sedmodnevne stanke za vrijeme koje se lijek ne uzima.

Prva se filmom obložena tableta može uzeti i od 2. do 5. dana menstruacije, bez obzira na to je li krvarenje prestalo, ili još traje. U tome se slučaju tijekom prvih sedam dana primjene moraju primjenjivati dodatne mjere mehaničke kontracepcije.

Ako je menstruacija nastupila više od pet dana ranije, ženu treba uputiti da pričekava do sljedeće menstruacije, prije nego što započne uzimati lijek Belara.

*Prelazak s nekog drugog hormonskog kontraceptiva na lijek Belara*

Prelazak s nekog drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva

Žena treba započeti uzimati lijek Belara dan nakon intervala bez uzimanja tableta, ili placeba, prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Prelazak s pilule koja sadržava samo progestogen ("POP")

Prvu filmom obloženu tabletu lijeka Belara treba uzeti dan nakon prestanka uzimanja pripravka koji sadržava samo progestogen. Dodatne se mjere mehaničke kontracepcije moraju provoditi tijekom prvih sedam dana.

Prelazak s kontracepcijske hormonske injekcije ili implantata

Belara se može početi primjenjivati na dan uklanjanja implantata, ili na dan prvotno planirane injekcije. Dodatne se mjere mehaničke kontracepcije moraju provoditi tijekom prvih sedam dana.

*Nakon spontanog ili provociranog pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće*

Nakon spontanog ili provociranog pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće može se odmah započeti s primjenom lijeka Belara. U tome slučaju nisu potrebne nikakve dodatne mjere kontracepcije.

*Nakon poroda ili nakon spontanog ili provociranog pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće*

Žene koje ne doje, mogu nakon poroda započeti s primjenom lijeka Belara 21 – 28 dana nakon poroda, u kojem slučaju nisu potrebne nikakve dodatne mjere mehaničke kontracepcije.

Ako se s primjenom započne poslije više od 28 dana nakon poroda, tijekom prvih sedam dana potrebne su dodatne mjere mehaničke kontracepcije.

Ako je žena već spolno općila, prije nego što započne s primjenom, mora se isključiti trudnoća, ili mora pričekati do sljedeće menstruacije.

*Dojenje (vidjeti dio 4.6)*

Žene koje doje, ne smiju uzimati lijek Belara.

*Nakon prekida primjene lijeka Belara*

Nakon prekida primjene lijeka Belara može se dogoditi da se tekući ciklus produži za oko tjedan dana.

Neredovita primjena tableta

Ako je korisnica zaboravila uzeti filmom obloženu tabletu, no uzme li ju **unutar 12 sati**, nisu joj potrebne dodatne mjere kontracepcije. Korisnice trebaju nastaviti s uobičajenim uzimanjem filmom obloženih tableta.

Ako uobičajeni interval između uzimanja tableta **bude prekoračen za više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Sljedeća dva osnovna pravila služe kao smjernice pri rješavanju problema propuštenih tableta:

1. uzimanje tableta nikada se ne smije prekidati na duže od 7 dana

2. sedam dana neprekidnog uzimanju tableta potreban je rok da bi se ostvarila odgovarajuća supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Posljednja se zaboravljena filmom obložena tableta treba odmah uzeti, čak i onda ako to znači, da se u isto vrijeme uzmu dvije tablete. Sljedeće se filmom obložene tablete trebaju uzeti prema uobičajenom rasporedu. Usto, sljedećih se sedam dana moraju također primjenjivati druge mjere mehaničke kontracepcije, npr. prezervativi. Ako je žena propustila uzimati tablete u 1. tjednu ciklusa, a spolno je općila tijekom sedam dana prije nego što je propustila uzeti tablete (uključujući i interval u kojem se tablete ne uzimaju), treba uzeti u obzir mogućnost da je došlo do trudnoće. Što se više tableta propusti uzeti, te što je dan kada ih treba uzimati, bio bliži redovitom intervalu bez tableta, to je veći rizik od trudnoće.

Ako tekuće pakiranje sadrži manje od sedam tableta, tablete iz sljedećeg pakiranja lijeka Belara moraju se početi uzimati čim se dovrši tekuće pakiranje, tj. između tekućeg i novog pakiranja ne smije biti vremenskog razmaka. Normalno abrupcijsko krvarenje vjerojatno neće nastupiti dok se ne potroši drugo pakiranje; no, tijekom uzimanja tableta često može doći do probojnog ili točkastog krvarenja. Ako abrupcijsko krvarenje ne nastupi nakon što se potroši drugo pakiranje, tada treba načiniti test na trudnoću.

#### Upute u slučaju povraćanja ili proljeva

Ako unutar 4 sata nakon primjene tableta dođe do povraćanja ili se razvije težak proljev, postoji mogućnost da je apsorpcija bila nepotpuna, tako da više nije osigurana pouzdana kontracepcija. U tome se slučaju treba pridržavati uputa navedenih pod naslovom "Neredovita primjena tableta" (vidjeti tekst gore). Primjenu lijeka Belara treba nastaviti.

#### Kako odgoditi abrupcijsko krvarenje

Da bi odgodila menstruaciju, žena treba nastaviti s tabletama iz drugog blister pakiranja lijeka Belara bez stanke u kojoj se tablete ne uzimaju. Tu odgodu može provoditi onoliko dugo, koliko je željela, do kraja drugog pakiranja. Tijekom odgode žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Tada se, nakon uobičajene sedmodnevne stanke bez uzimanja tableta, nastavlja s redovitim uzimanjem lijeka Belara.

Da bi menstruaciju pomakla na neki drugi dan u tjednu, a da to ne bude dan na koji je navikla prema trenutnom rasporedu primjene, ženu se može uputiti da sljedeći interval bez tableta skрати za koliko god dana želi. Što je kraći interval, to je veći rizik da će joj izostati abrupcijsko krvarenje i da će tijekom uzimanja pakiranja koje slijedi, imati probojno ili točkasto krvarenje (jednako onome koje se javlja kada odgađa menstruaciju).

### **4.3 Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima: Primjena lijeka Belara se mora odmah prekinuti ako se tijekom njegova uzimanja javi bilo što od sljedećega:

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Gubitak kontrole nad šećernom bolešću
- Nekontrolirana hipertenzija ili značajan porast krvnog tlaka (vrijednosti neprekidno iznad 140/90 mmHg)
- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)

- Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
- Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
- Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
- Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
- Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
  - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
  - teška hipertenzija
  - teška dislipoproteinemija.
- Hepatitis, žutica, poremećaji funkcije jetre tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija ne vrate na normalu
- Generalizirani pruritus, kolestaza, osobito tijekom prethodne trudnoće ili estrogenske terapije
- Dubin-Johnsonov sindrom, Rotorov sindrom, poremećaji toka žuči
- Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi
- Jaka bol u epigastriju, povećanje jetre, ili simptomi intraabdominalnog krvarenja (vidjeti dio 4.8)
- Prvi ili ponovni nastup porfirije (sva tri oblika, osobito stečena porfirija)
- Prisutni, ili ranije utvrđeni maligni tumori osjetljivi na hormone, npr. dojke ili uterusa.
- Teški poremećaji metabolizma lipida
- Pankreatitis, ili takva preboljela bolest, ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom
- Po prvi put simptomi migrenske glavobolje ili češća pojava neuobičajeno jake glavobolje
- Akutni osjetilni poremećaji, npr. vidni ili slušni poremećaji
- Motorički poremećaji (osobito pareza)
- Porast epileptičkih napadaja
- Teška depresija
- Otoklerozna koja se pogoršavala tijekom ranijih trudnoća
- Neobjašnjena amenoreja
- Hiperplazija endometrija
- Neobjašnjeno genitalno krvarenje

Kontraindikaciju mogu predstavljati jedan težak čimbenik rizika ili veći broj čimbenika rizika za vensku ili arterijsku trombozu (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Belara s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

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

##### Upozorenja

Pušenje povećava rizik od teških kardiovaskularnih nuspojava primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a). Taj se rizik povećava s dobi i brojem popušanih cigareta, a vrlo je izražen u žena starijih od 35 godina. Žene starije od 35 godina, koje puše, trebale bi upotrebljavati druge metode sprečavanja začeća.

Primjena KHK-a povezana je s povećanim rizikom od raznih ozbiljnih bolesti, kao što je infarkt miokarda, tromboembolija, moždani udar ili hepatske neoplazme. Drugi faktori rizika, kao što je hipertenzija, hiperlipemija, pretilost i diabetes, izrazito povećavaju rizik od morbiditeta i mortaliteta.

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Belara.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Belara.

### Tromboembolija i druge vaskularne bolesti

Rezultati epidemioloških ispitivanja pokazuju da postoji veza između primjene hormonskih kontraceptiva i povećanog rizika od venskih ili arterijskih tromboembolijskih bolesti, npr. infarkta miokarda, apopleksije, duboke venske tromboze i plućne embolije. Ti su događaji rijetki. Izuzetno je rijetko u korisnica KHK-a prijavljena tromboza u drugim krvnim žilama, npr. venama i arterijama jetre, mezenterija, bubrega ili mrežnice.

### **Rizik od venske tromboembolije (VTE)**

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Nije još poznato koliki je rizik uz lijek Belara u odnosu na lijekove s niskim rizikom. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvite će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih hormonskih kontraceptiva (<50 µg etinilestradiola) pronašla su da će između oko 6 i 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.

Od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6<sup>1</sup> razvite će VTE u godinu dana.

Još nije poznato koliki je rizik uz KHK-e koji sadrže klormadinon u usporedbi s rizikom uz KHK-e koji sadrže levonorgestrel.

---

<sup>1</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

Broj slučajeva VTE u godinu dana uz nisku dozu KHK-a manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

### **Čimbenici rizika za VTE**

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Belara je kontraindicirana u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

| Čimbenik rizika   | Napomena  |
|---|---|
| Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.<br>Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.  |
| Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma<br><br>Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika. | U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.<br><br>Ako primjena lijeka Belara nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje. |
| Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).   | Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a  |
| Druga zdravstvena stanja povezana s VTE   | Karcinom, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica  |
| Povećana dob  | Osobito nakon 35. godine života   |

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka”, „kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

## **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Belara je kontraindicirana ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

| <b>Čimbenik rizika</b>  | <b>Napomena</b>   |
|---|---|
| Povećana dob  | Osobito iznad 35. godine  |
| Pušenje   | Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije. |
| Hipertenzija  |   |
| Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.<br>Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika  |
| Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života). | Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a   |
| Migrena   | Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene                                       |
| Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima  | Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematodes.   |

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica s ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Korisnicama KHK-a mora se napomenuti da se moraju javiti svom liječniku ako se pojave mogući simptomi tromboze. Ako se sumnja na trombozu ili ako se ona potvrdi, primjena lijeka Belara mora se prekinuti.

### Tumori

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na činjenicu da dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva predstavlja faktor rizika za razvoj cervikalnog raka u žena koje su inficirane humanim papiloma virusom (HPV). No, mišljenja se još uvijek razlikuju o tome, u kojoj mjeri na taj nalaz utječu mješoviti učinci (npr. razlike u broju spolnih partnera, ili primjena mehaničkih kontracepcijskih mjera) (vidjeti također "Zdravstveni pregled").

Meta-analiza 54 epidemiološke studije zabilježila je da postoji blago povećani relativni rizik (RR = 1,24) od raka dojke u žena koje upravo primjenjuju KHK-e. Tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene KHK-a taj se povećani rizik postupno vraća na osnovni rizik koji je povezan s dobi. Zbog činjenice da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, prekomjerni je broj dijagnoza raka dojke u žena koje sada koriste ili su nedavno koristile neki KHK, malen u odnosu na sveukupni rizik od raka dojke.

U rijetkim su slučajevima tijekom primjene oralnih kontraceptiva prijavljeni benigni, a u još manjem broju slučajeva maligni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori doveli do po život opasnog intraabdominalnog krvarenja. U slučaju jake abdominalne boli koja se ne povlači spontano, hepatomegalije ili znakova intraabdominalnog krvarenja, mora se uzeti u obzir mogućnost postojanja tumora jetre, pa se primjena lijeka Belara mora prekinuti.

### Druge bolesti

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.

U mnogih žena koje uzimaju oralne kontraceptive, dolazi do blagog porasta krvnoga tlaka; no, klinički signifikantan porast je rijedak. Veza između primjene oralnih kontraceptiva i klinički manifestne hipertenzije nije do sada potvrđena. Ako postoji klinički signifikantan porast krvnoga tlaka tijekom uporabe lijeka Belara, primjenu lijeka valja ukinuti, a hipertenziju liječiti. Belara se može nastaviti uzimati čim se uz terapiju antihipertenzivima vrijednosti krvnoga tlaka vrate na normalu.

U žena koje su preboljele *herpes gestationis*, može tijekom primjene KHK-a doći do recidiva. U žena s hipertrigliceridemijom u anamnezi, ili koje u obiteljskoj anamnezi imaju takvo stanje, rizik od pankreatitisa je povećan tijekom primjene KHK-a. Zbog akutnih ili kroničnih poremećaja jetrene funkcije može se pokazati da je potrebno prekinuti primjenu KHK-a, sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice, koja se prvi put pojavila tijekom trudnoće ili ranije uporabe spolnih hormona, iziskuje prestanak uzimanja KHK-a.

KHK-i mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin ili na toleranciju glukoze. Zbog toga treba dijabetičarke pomno nadzirati tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva.

Manje često se može pojaviti kloazma, osobito u žena koje u anamnezi imaju *chloasma gravidarum*. Žene u kojih postoji sklonost razvoju kloazme, trebaju tijekom primjene oralnih kontraceptiva izbjegavati izlaganje sunčevim zrakama i ultravioletnom zračenju.

### Mjere opreza

Primjena estrogena ili kombinacija estrogena/progestogena može imati negativan utjecaj na određene bolesti/stanja. Poseban nadzor liječnika potreban je u slučaju:

- epilepsije



- multiple skleroze
- tetanije
- migrene (vidjeti i dio 4.3)
- astme
- srčane ili bubrežne insuficijencije
- reumatske koreje
- diabetes mellitusa (vidjeti i dio 4.3)
- jetrenih bolesti (vidjeti i dio 4.3)
- dislipoproteinemije (vidjeti i dio 4.3)
- autoimunih bolesti (uključujući sistemski eritemski lupus)
- pretilosti
- hipertenzije (vidjeti i dio 4.3)
- endometrioze
- varikoze
- flebitisa (vidjeti i dio 4.3)
- poremećaja koagulacije krvi (vidjeti i dio 4.3)
- mastopatije
- mioma maternice
- herpesa u trudnoći
- depresije (vidjeti i dio 4.3)
- kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerativni kolitis; vidjeti i dio 4.8)

#### Liječnički pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Belara potrebno je prikupiti cjelovitu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i mora se isključiti trudnoća. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, vodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). To treba ponavljati svake godine dok žena uzima lijek Belara. Također su potrebni redoviti liječnički pregledi jer se kontraindikacije (npr. tranzitorne ishemijske atake) ili čimbenici rizika (npr. venska ili arterijska tromboza u obiteljskoj anamnezi) mogu prvi put pojaviti tijekom primjene hormonskog kontraceptiva. Liječnički pregled treba uključivati mjerenje krvnog tlaka, pregled dojki, abdomena te unutarnjih i vanjskih spolnih organa, cervikalni razmaz (Papa test) i odgovarajuće laboratorijske pretrage.

Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan s lijekom Belara u usporedbi s drugim KHK-ima, simptome VTE-a i ATE-a, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu također treba uputiti da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i prilagoditi pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) ni drugih spolno prenosivih bolesti.

#### Poremećena učinkovitost

Propust da se uzme filmom obložena tableta (vidjeti "Neredovita primjena tableta"), povraćanje ili intestinalni poremećaji, uključujući proljev, dugotrajna istodobna primjena određenih lijekova (vidjeti dio 4.5), ili, u vrlo rijetkim slučajevima, metabolički poremećaji, mogu poremetiti kontracepcijsku učinkovitost.

#### Utjecaj na kontrolu ciklusa

*Probojno i točkasto krvarenje*

Svi oralni kontraceptivi mogu uzrokovati neredovito vaginalno krvarenje (probojno krvarenje/točkasto krvarenje), osobito u prvih nekoliko ciklusa primjene. Zbog toga se liječnička ocjena neredovitih ciklusa treba provoditi tek nakon razdoblja prilagođavanja od oko tri ciklusa. Ako tijekom primjene lijeka Belara ustraje probojno krvarenje, ili se pojavi nakon prethodnih redovitih ciklusa, treba izvršiti pregled da bi se isključila trudnoća ili organski poremećaj. Nakon što se isključe trudnoća i neki organski poremećaj, primjena lijeka Belara može se nastaviti, ili se može prijeći na neki drugi pripravak.

Međucikličko krvarenje može biti znak poremećene kontracepcijske učinkovitosti (vidjeti "Neredovita primjena tableta", "Upute u slučaju povraćanja", te dio 4.5).

#### *Izostanak abrupcijskog krvarenja*

Nakon primjene u trajanju od 21 dana, obično se javlja abrupcijsko krvarenje. Povremeno, a osobito u prvih nekoliko mjeseci primjene, abrupcijsko krvarenje može izostati. No, to nije nužno pokazatelj da je kontracepcijski učinak smanjen. Ako krvarenje nije prisutno nakon jednog ciklusa primjene, u kojem bolesnica nije zaboravila uzeti filmom obloženu tabletu, nije produžila sedmodnevnu pauzu u kojoj se tablete ne uzimaju, istodobno nije uzimala nikakve druge lijekove, a povraćanja ili proljeva nije bilo, ne postoji vjerojatnost da je došlo do začeća, pa može nastaviti s primjenom lijeka Belara. Ukoliko se Belara ne uzima prema uputama prije prvog izostanka abrupcijskog krvarenja, ili ako u dva uzastopna ciklusa ne dođe do abrupcijskog krvarenja, prije nego što se nastavi s primjenom, mora se isključiti trudnoća.

Biljni lijekovi koji sadržavaju kantarion ili gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ne smiju se uzimati zajedno s lijekom Belara (vidjeti dio 4.5).

#### Povišene vrijednosti ALT a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega), povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži laktozu (u obliku laktoza hidrata).

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze, ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

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

Napomena: Potrebno je pročitati informacije o lijekovima koji se istodobno primjenjuju kako bi se utvrdile moguće interakcije.

#### Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega) može povećati rizik od povišenih vrijednosti ALT-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Stoga korisnice lijeka Belara moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenom kombinacijom lijekova. Belara se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimom.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### Učinci drugih lijekova na lijek Belara

Moguće su interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime, koje mogu povećati klirens spolnih hormona te dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

### Zbrinjavanje

Indukcija enzima primjetna je već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično nastupa unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja indukcija enzima može se održati tijekom približno 4 tjedna.

#### *Kratkoročno liječenje*

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju uz kombinirane oralne kontraceptive (KOK-e) privremeno koristiti i mehaničku kontracepciju ili neku drugu metodu kontracepcije. Mehanička kontracepcija mora se koristiti cijelo vrijeme tijekom istodobne primjene lijeka i još 28 dana po prestanku njegove primjene.

Ako liječenje traje i nakon što se potroše sve tablete iz blister pakiranja KOK-a, sljedeće pakiranje KOK-a treba započeti odmah nakon prethodnoga, bez uobičajene stanke u kojoj se tablete ne uzimaju.

#### *Dugoročno liječenje*

U žena koje se dugoročno liječe lijekovima koji induciraju enzime preporučuje se korištenje još jedne pouzdane, nehormonske metode kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije:

*Lijekovi koji povećavaju klirens KOK-a (smanjena djelotvornost KOK-a zbog indukcije enzima), npr.:* barbiturati, bosentan, karbamazepin, barbeksaklon, fenitoin, primidon, modafinil, rifampicin te lijekovi za liječenje infekcije HIV-om: ritonavir, nevirapin i efavirenz, a potencijalno i felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramate te pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum Perforatum*).

#### *Lijekovi s varijabilnim učincima na klirens KOK-a*

Kada se primjenjuju istodobno s KOK-ima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV-a, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ukupni učinak tih promjena može u nekim slučajevima biti klinički značajan.

Stoga je potrebno pročitati informacije o istodobno primijenjenim lijekovima za liječenje infekcije HIV-om/HCV-om kako bi se utvrdile moguće interakcije i sve s njima povezane preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje se liječe inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku kontracepciju.

#### *Sljedeći lijekovi/djelatne tvari mogu povećati koncentraciju etinilestradiola u serumu:*

- djelatne tvari koje inhibiraju sulfatiranje etinilestradiola u intestinalnoj stijenci, npr. askorbinska kiselina ili paracetamol
- atorvastatin (povećava površinu ispod krivulje (eng. AUC) etinilestradiola za 20%)
- djelatne tvari koje inhibiraju mikrosomalne enzime u jetri, kao što su imadazolski antimikotici (npr. flukonazol), indinavir ili troleandomicin.

#### *Učinci lijeka Belara na druge lijekove*

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivima mogu se ili povisiti ili sniziti.

- inhibiranjem hepatičkih mikrosomalnih enzima, a time i povećavanjem serumske koncentracije djelatnih tvari kao što su diazepam (i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju hidroksilacijom), ciklosporin, teofilin i prednizolon
- induciranjem glukuronidacije u jetri, a time i snižavanjem serumskih koncentracija npr. lamotrigina, klofibrata, paracetamola, morfina i lorazepama.

Potrebe za inzulinom ili oralnim antidijabeticima mogu se izmijeniti zbog djelovanja na toleranciju glukoze (vidjeti dio 4.4).

Ovo se također može odnositi na nedavno uzete lijekove.

Potrebno je provjeriti Sažetak opisa svojstava propisanog lijeka radi mogućih interakcija s lijekom Belara.

#### Laboratorijske pretrage

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene se u pravilu zadržavaju unutar normalnog laboratorijskog raspona.

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

##### Trudnoća

Lijek Belara nije indiciran tijekom trudnoće. Prije uporabe lijeka trudnoća se mora isključiti. Ako tijekom liječenja s lijekom Belara nastupi trudnoća, primjena lijeka mora se odmah prekinuti. Opsežne epidemiološke studije nisu pokazale klinički dokaz teratogenih ili fetotoksičnih učinaka, kada su estrogeni nenamjerno uzimani tijekom trudnoće u kombinaciji s drugim progestogenima u dozama koje su slične dozama lijeka Belara. Iako su eksperimenti na životinjama pružili dokaz reproduksijske toksičnosti (vidjeti dio 5.3), klinički podaci na temelju više od 330 izloženih trudnoća u čovjeka nisu pokazali da klormadinon acetat ima embriotoksične učinke.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Belara (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

##### Dojenje

Estrogeni mogu djelovati na laktaciju jer mogu utjecati na količinu i sastav majčina mlijeka. Male se količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu izlučiti u majčino mlijeko i negativno djelovati na dijete. Zbog toga se Belara ne smije primjenjivati tijekom razdoblja dojenja.

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

Nije poznato da kombinirani oralni kontraceptivi imaju negativan učinak na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

a) Klinička su ispitivanja s lijekom Belara pokazala da su najčešće nuspojave (>20%) bile probojno krvarenje, točkasto krvarenje, glavobolja i bol u dojkama. Neredoviti gubitak krvi obično se smanjuje tijekom nastavljanja uzimanja lijeka Belara.

b) U kliničkom ispitivanju na 1629 žena nakon primjene lijeka Belara zabilježene su sljedeće nuspojave.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi:

Vrlo često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$

| Učestalost nuspojava /organski sustav (MedDRA 17.1) | Vrlo često ( $\geq 1/10$ ) | Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ) | Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ) | Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ ) | vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) |
|---|----------------------------|-----------------------------------|---|---|--------------------------------|
|   |                            |                                   |   |   |                                |

|   |  |  |   |  |                  |
|---|--|--|---|--|------------------|
| Infekcije i infestacije   |  |  | vaginalna kandidijaza   | vulvovaginitis   |                  |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) |  |  | fibroadenom u dojci   |  |                  |
| Poremećaji imunološkog sustava  |  |  | preosjetljivost na lijek, uključujući alergijske kožne reakcije       |  |                  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane   |  |  | promjene vrijednosti lipida u krvi, uključujući hipertrigliceridemiju | povećan apetit   |                  |
| Psijhijatrijski poremećaji  |  | depresivno raspoloženje, nervoza, razdražljivost | smanjen libido  |  |                  |
| Poremećaji živčanog sustava   |  | omaglica, migrena (i/ili njeno pogoršanje)       |   |  |                  |
| Poremećaji oka  |  | poremećaji vida                                  |   | konjunktivitis, intolerancija kontaktnih leća  |                  |
| Poremećaji uha i labirinta  |  |  |   | iznenadni gubitak sluha, tinitus   |                  |
| Krvožilni poremećaji  |  |  |   | hipertenzija, hipotenzija, kardiovaskularni kolaps, varikozne vene, venska tromboza, venska tromboembolija (VTE), arterijska tromboembolija <sup>2</sup> (ATE) |                  |
| Poremećaji probavnog sustava  | mučnina                                    | povraćanje                                       | bol u abdomenu, abdominalna nadutost, proljev                         |  |                  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva   |  | akne   | poremećaj pigmentacije, kloazma, alopecija, suha koža, hiperhidroza   | urtikarija, egzem, eritem, pruritus, pogoršanje psorijaze, hipertrichoza   | erythema nodosum |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva                            |  | osjećaj težine                                   | bolovi u leđima, mišićni poremećaji                                   |  |                  |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki                                       | vaginalni iscjedak, dismenoreja, amenoreja | bol u donjem dijelu abdomena                     | galaktoreja   | povećanje dojki, menoragija, predmenstruacijski sindrom  |                  |

|   |  |                                    |  |  |  |
|---|--|------------------------------------|--|--|--|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene |  | umor, edem, porast tjelesne težine |  |  |  |
| Pretrage                                      |  | porast krvnoga tlaka               |  |  |  |

<sup>2</sup> Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i sljedeće nuspojave povezane s djelatnim tvarima etinilestradiolom i klormadinon acetatom: astenija i alergijske reakcije, uključujući angioedem.

#### *Opis odabranih nuspojava*

Sljedeće su nuspojave također zabilježene nakon primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva, uključujući kombinaciju 0,030 mg etinilestradiola i 2 mg klormadinon acetata:

- U žena koje koriste KHK-e opažen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.
- U nekim je ispitivanjima dugoročne primjene KHK-a zabilježen povećani rizik od bolesti bilijarnog trakta.
- U rijetkim su slučajevima prijavljeni benigni, a još rjeđe maligni tumori jetre nakon primjene hormonskih kontraceptiva, koji su u izoliranim slučajevima rezultirali životno opasnim intraabdominalnim krvarenjem (vidjeti dio 4.4).
- Pogoršanje kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerativni kolitis; vidjeti dio 4.4)

Za druge ozbiljne nuspojave, kao što je rak cerviksa ili dojke, vidjeti dio 4.4.

#### *Interakcije*

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova (induktora enzima) mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

### **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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nema informacija o ozbiljnim toksičnim učincima u slučaju predoziranja. Mogu nastupiti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i osobito u mladih djevojaka, neznatno vaginalno krvarenje. Antidota nema; oni se moraju liječiti simptomatski. U rijetkim se slučajevima može pokazati da je potrebno pratiti bilansu elektrolita i vode, te funkciju jetre.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; progestogeni i estrogeni, fiksne kombinacije.  
ATK oznaka: G03AA15

### Mehanizam djelovanja

Uzimanjem lijeka Belara kontinuirano tijekom 21 dana inhibira se lučenje hormona stimulacije folikula (FSH) i luteinizacijskog hormona (LH) u hipofizi, a na taj način i ovulacija. Endometrij proliferira i prolazi kroz sekrecijsku transformaciju. Konzistencija cervikalne sluzi je promijenjena. To sprečava migraciju spermija kroz cervikalni kanal, te mijenja njihov motilitet.

Najniža dnevna doza klormadinon acetata za postizavanje potpune inhibicije ovulacije iznosi 1,7 mg. Doza za potpunu transformaciju endometrija jest 25 mg po ciklusu.

Klormadinon acetat je antiandrogeni progestogen. Njegov se učinak temelji na sposobnosti micanja androgena s njihovih receptora.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim je ispitivanjima, u kojima je do 2 godine ispitivana primjena filmom obloženih tableta s 0,03 mg etinilestradiola i 2 mg klormadinon acetata u 1 655 žena i više od 22 000 menstruacijskih ciklusa, bilo 12 slučajeva trudnoće. U 7 su žena u razdoblju koncepcije bile prisutne greške pri uporabi, istodobne bolesti koje izazivaju mučninu ili povraćanje, ili su istovremeno primale lijekove za koje se zna da smanjuju kontracepcijski učinak hormonskih kontraceptiva.

| <b>Pearlov indeks</b> | <b>Broj trudnoća</b> | <b>Pearlov indeks</b> | <b>95%-tni interval pouzdanosti</b> |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Tipična uporaba       | 12                   | 0,698                 | [0,389; 1,183]                      |
| Savršena uporaba      | 5                    | 0,291                 | [0,115; 0,650]                      |

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Klormadinon acetat (engl. CMA)

#### Apsorpcija

CMA se nakon oralne primjene apsorbira brzo i gotovo potpuno. Sistemska je bioraspoloživost CMA-a visoka jer ne podliježe metabolizmu prvoga prolaza. Vršne se koncentracije u plazmi postižu nakon 1 – 2 sata.

#### Distribucija

Više od 95% CMA-a veže se na proteine plazme čovjeka, uglavnom na albumin. CMA nema afinitet vezanja na globulin koji veže seksualne hormone (SHBG) ili globulin koji veže kortikosteroide (CBG). CMA se deponira prvenstveno u masnome tkivu.

#### Biotransformacija

Razni procesi redukcije i oksidacije, te konjugacije u glukuronide i sulfate rezultiraju nizom metabolita. Glavni su metaboliti u humanoj plazmi 3alfa- i 3 beta-hidroksi-klormadinon acetat s biološkim poluživotima koji se bitno ne razlikuju od poluživota nemetaboliziranog CMA. Metaboliti 3-hidroksi pokazuju slično antiandrogeno djelovanje kao i sam CMA. U mokraći se metaboliti pojavljuju uglavnom kao konjugati. Nakon enzimatskog cijepanja glavni je metabolit 2alfa-hidroksi-klormadinon acetat pored 3-hidroksi-metabolita i dihidroksi-metabolita.

#### Eliminacija

Postupak eliminacije CMA iznosi 34 sata nakon jedne doze, te oko 36-39 sati /nakon višestrukih doza). Nakon oralne primjene CMA i njegovi metaboliti izlučuju se i putem bubrega i u stolici u otprilike podjednakim količinama.

## Etinilestradiol (eng. EE)

### Apsorpcija

EE se nakon oralne primjene apsorbira brzo i gotovo potpuno, a srednje se vršne koncentracije u plazmi postižu nakon 1,5 sati. Zbog presistemske konjugacije i metabolizma prvoga prolaza u jetri, apsolutna bioraspodjeljivost je samo oko 40%, te postoje znatne interindividualne varijacije (20 – 65%).

### Distribucija

Koncentracije EE u plazmi, koje su zabilježene u literaturi, znatno se razlikuju. Oko 98% EE-a veže se na proteine plazme, gotovo isključivo na albumin.

### Biotransformacija

EE se, poput prirodnih estroгена, biotransformira preko hidrosilacije (posredstvom citokroma P450) na aromatskom prstenu. Glavni je metabolit 2-hidroksi-EE koji se metabolizira u druge metabolite i konjugate. EE prolazi kroz sistemska konjugaciju i u sluznici tankoga crijeva i u jetri. U urinu se nalaze uglavnom glukuronidi, a u žuči i plazmi uglavnom sulfati.

### Eliminacija

Postupak eliminacije EE- a iznosi 12 – 14 sati. EE se izlučuje putem bubrega i stolice u omjeru 2 : 3. EE sulfat, koji se izlučuje u žuč nakon hidrolize intestinalnim bakterijama, podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

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

Akutna toksičnost estroгена je niska. Zbog izrazitih razlika između vrsta eksperimentalnih životinja, te u odnosu na ljude, rezultati ispitivanja estroгена na životinjama imaju tek ograničenu prognostičku vrijednost za ljude. Etinilestradiol, sintetski estrogen koji se često upotrebljava u oralnim kontraceptivima, ima čak u relativno malim dozama embrioletan učinak na laboratorijske životinje; zapažene su anomalije urogenitalnog trakta, te feminizacija muških fetusa. Ovi se učinci smatraju specifičnima za vrstu.

Klormadinon acetat je pokazao embrioletan učinak u kunića, štakora i miševa. Štoviše, teratogenost je zapažena pri embriotoksičnim dozama u kunića, te već pri najnižoj ispitanoj dozi (1 mg/kg/dan) u miševa. Signifikantnost tih nalaza za primjenu u ljudi nije jasna.

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja kronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala pokazali su da, osim rizika koji su već opisani u drugim poglavljima Sažetka opisa svojstava lijeka, ne postoje posebni rizici za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

laktoza hidrat,  
kukuruzni škrob,  
povidon K 30,  
magnezijev stearat,

#### *Ovojnica tablete*

hipromeloza 6 mPa s,  
laktoza hidrat,



makrogol 6000,  
propilenglikol,  
talk,  
titanijev dioksid (E 171),  
željezov oksid, crveni (E 172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC/Al blister pakiranje s 1x21 filmom obloženom tabletom, u kutiji  
PVC/PVDC/Al blister pakiranje s 3x21 filmom obloženom tabletom, u kutiji

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budimpešta, Mađarska

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

HR-H-368848654

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

5. prosinac 2006./ 30. rujna 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. svibanja 2020.