

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Belara 0,03 mg/2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,030 mg etinilestradiola in 2 mg klormadinonacetata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 69,5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Okrogla, svetlo rožnata filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonska kontracepcija.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Belara je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Belara v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Po eno filmsko obloženo tableto je treba jemati vsak dan ob istem času (najbolje zvečer) 21 zaporednih dni. Sledi sedemdnevni premor brez jemanja filmsko obloženih tablet; menstruaciji podobna odtegnitvena krvavitev se pojavi dva do štiri dni po zaužitju zadnje tablete. Po sedemdnevnem premoru je treba tablete začeti ponovno jemati iz naslednjega pretisnega omota zdravila Belara ne glede na to, ali je krvavitev prenehala ali ne.

Način uporabe

Prvo filmsko obloženo tableto v ciklusu je treba vzeti iz pretisnega omota na mestu, ki označuje določen dan v tednu, naslednje tablete pa jemati v smeri puščice. Pogoltniti jih je treba cele; če je potrebno, z malo tekočine.

Začetek jemanja filmsko obloženih tablet

Ženske, ki med zadnjim menstrualnim ciklusom niso jemale hormonskih kontraceptivov

Prvo filmsko obloženo tableto je treba vzeti prvi dan naravnega ciklusa, to je prvi dan naslednje menstruacijske krvavitve. Če ženska vzame prvo tableto prvi dan menstruacije, je takoj zaščitena proti zanositvi; zaščita traja tudi med sedemdnevnim obdobjem brez tablet.

Prvo filmsko obloženo tableto je mogoče vzeti tudi med drugim ali petim dnem menstruacije, ne glede na to, ali je krvavitev prenehala ali ne. V tem primeru mora ženska prvih sedem dni jemanja tablet uporabljati dodatno pregradno obliko zaščite proti zanositvi.

Če se je menstrualna krvavitev pojavila več kot pet dni prej, mora zdravnik ženski svetovati, naj počaka do naslednje menstruacije, preden bo začela jemati zdravilo Belara.

Prehod z drugih hormonskih kontraceptivov na zdravilo Belara

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva

Ženska naj začne jemati zdravilo Belara na dan, ki sledi običajnemu premoru brez tablet ali obdobju uporabe tablet s placebom prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Prehod s progestagenskih tablet (»POP«- progestogen-only pill)

Prvo filmsko obloženo tableto Belara je treba vzeti na dan po prenehanju jemanja progestagenske tablete. V prvih sedmih dneh naj ženska dodatno uporablja pregradne oblike zaščite proti zanositvi.

Prehod s kontraceptivne hormonske injekcije ali vsadka

Jemanje zdravila Belara naj ženska začne na dan odstranitve vsadka ali na dan načrtovane hormonske injekcije. V prvih sedmih dneh naj dodatno uporablja pregradne oblike zaščite proti zanositvi.

Po spontanem splavu ali umetni prekinitvi nosečnosti v prvem trimesečju

Po spontanem splavu ali umetni prekinitvi nosečnosti v prvem trimesečju je zdravilo Belara dovoljeno jemati takoj. V tem primeru druge oblike zaščite proti zanositvi niso potrebne.

Po porodu ali spontanem splavu ali umetni prekinitvi nosečnosti v drugem trimesečju

Ženske, ki ne dojijo, lahko začnejo jemati zdravilo Belara 21 do 28 dni po porodu. V tem primeru druge oblike zaščite proti zanositvi niso potrebne.

Če ženska začne jemati tablete več kot 28 dni po porodu, mora v prvih sedmih dneh poleg njih uporabljati še dodatne pregradne oblike zaščite proti zanositvi.

Če je ženska v tem času že imela spolne odnose, mora najprej izključiti nosečnost oz. počakati do naslednje menstruacije, preden bo začela jemati tablete.

Dojenje (glejte poglavje 4.6)

Zdravila Belara ne smejo jemati ženske, ki dojijo.

Po prenehanju jemanja zdravila Belara

Po prenehanju jemanja zdravila Belara bo morda trenutni ciklus podaljšan za približno en teden.

Neredno jemanje tablet

Če ženska pozabi vzeti filmsko obloženo tableto, a to stori **v naslednjih 12 urah**, dodatne oblike zaščite proti zanositvi niso potrebne. Z jemanjem filmsko obloženih tablet naj nadaljuje kot običajno.

Če je običajni presledek jemanja **podaljšan za več kot 12 ur**, se kontracepcijska zaščita lahko zmanjša. V primeru izpuščene tablete veljata naslednji temeljni pravili:

1. jemanja tablet se ne sme nikoli prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-ovariji je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Ženska naj takoj vzame zadnjo izpuščeno tableto, tudi če bo morala vzeti dve hkrati. Jemanje preostalih filmsko obloženih tablet naj nadaljuje po ustaljeni shemi. V naslednjih sedmih dneh naj uporablja še pregradne oblike zaščite proti zanositvi (npr. kondome). Če je ženska pozabila vzeti tablete v prvem tednu ciklusa in je imela spolni odnos v sedmih dneh pred pozabljenimi tabletami (vključno z obdobjem brez tablet), mora upoštevati možnost, da je zanosila. Kolikor več tablet izpusti in čim bliže so izpusti rednemu premoru brez tablet, toliko večja je možnost zanositve.

Če trenutno uporabljani pretisni omot zdravila Belara vsebuje manj kot sedem tablet, je treba načeti naslednjega takoj, ko je trenutno pakiranje porabljeno, med jemanjem tablet torej ne sme biti premora. Običajna odtegnitvena krvavitev se verjetno ne bo pojavila, dokler ženska ne bo porabila tablet iz drugega pretisnega omota, med jemanjem pa so možne vmesne ali kapljične krvavitve. Če se, potem ko je ženska porabila tudi tablete iz drugega omota odtegnitvena krvavitev ne pojavi, naj opravi test za ugotavljanje nosečnosti.

Navodila v primeru bruhanja ali driske

Če ženska bruha v 4 urah po zaužitju tablete ali če dobi hudo drisko, je lahko absorpcija tablet nepopolna, njihov kontraceptivni učinek pa nezanesljiv. Ženska naj se v takšnem primeru ravna po navodilih iz poglavja »Neredno jemanje tablet« (glejte zgoraj). Z jemanjem zdravila Belara naj nadaljuje po ustaljeni shemi.

Kako odložiti menstruacijsko krvavitev

Za odložitev menstruacije naj ženska nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom zdravila Belara, ne da bi naredila premor brez tablet. Podaljšanje lahko vzdržuje, kolikor dolgo želi, dokler ne porabi druge škatle zdravila. Med podaljšanjem se lahko pojavijo vmesne ali kapljične krvavitve. Zdravilo Belara naj nato začne jemati redno po običajnem 7-dnevnem obdobju brez tablet.

Če želi ženska premakniti menstruacijo na drug dan v tednu, kot jo ima ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje brez tablet za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in da bo doživela vmesno ali kapljično krvavitev med uporabo drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi menstruacije).

Pediatrična populacija

Zdravilo Belara je indicirano samo za uporabo po menarhi. Varnost in učinkovitost klormadinonacetata in etinilestradiola pri mladostnicah, mlajših od 16 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejše ženske

Zdravilo Belara ni indicirano za uporabo po menopavzi.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Zdravilo Belara mora prenehati jemati takoj, če se ji pojavi katerakoli izmed navedenih bolezni:

- neurejena sladkorna bolezen,
- neurejena hipertenzija ali pomembno zvišanje krvnega tlaka (stalno povečane vrednosti nad 140/90 mm Hg),
- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka [TIA - transient ischaemic attack])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- Hepatitis, zlatenica, motnje delovanja jeter, dokler niso vrednosti testov jetrne funkcije normalne,
- Razširjena srbečica, zastoj izločanja žolča, posebej med prejšnjo nosečnostjo ali zdravljenjem z estrogeni,
- Dubin-Johnsonov sindrom, Rotorjev sindrom, motnje v odtekanju žolča,
- Tumor na jetrih, prisoten ali v anamnezi,
- Huda bolečina v epigastriju, povečana jetra ali simptomi krvavitve v trebušno votlino (glejte poglavje 4.8),
- Prvi pojav ali ponovitev porfirije (velja za vse tri oblike, še zlasti za pridobljeno porfirijo),
- Dokazan maligni hormonsko občutljivi tumor ali anamnistični podatki o njem (npr. rak na dojki ali maternici),
- Hude motnje v presnovi maščob,
- Vnetje trebušne slinavke, prisotno ali v anamnezi, zlasti če je povezano z močno povečanimi vrednostmi trigliceridov v krvi,
- Prvič opisani simptomi migrene ali pogostejše pojavljanje nenavadno močnih glavobolov,
- Akutne motnje v zaznavanju, npr: motnje vida ali sluha,
- Motorični izpadi (še posebej pareza),
- Izrazitejši epileptični krči,
- Huda depresija,
- Otokleroza, ki se je med nosečnostmi poslabšala,
- Nepojasnjena amenoreja,
- Hiperplazija endometrija,
- Nepojasnjena krvavitev iz nožnice,

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Že en sam hud dejavnik tveganja ali več skupaj za vensko ali arterijsko trombozo lahko pomeni kontraindikacijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Belara je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir ali zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Kajenje v času jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov poveča tveganje za pojav hudih srčnožilnih neželenih učinkov. Ogroženost se povečuje s starostjo in številom pokajenih cigaret; močno je izražena pri ženskah nad 35. letom starosti. Ženske kadilke, starejše od 35 let, morajo uporabljati druge oblike zaščite proti zanositvi.

Jemanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov je povezano s povečanim tveganjem za pojav različnih hudih bolezni, kot so srčni infarkt, trombembolije, možganska kap ali rak na jetrih. Drugi dejavniki tveganja, kot so zvišan krvni tlak, povečana koncentracija maščob v krvi, debelost in sladkorna bolezen, izrazito povečajo zbolewnost in umrljivost.

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Belara pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Belara prekiniti.

Trombembolični zapleti in druge žilne bolezni

Rezultati epidemioloških raziskav kažejo, da obstaja povezava med jemanjem hormonskih kontraceptivov in povečanim tveganjem za venske ali arterijske trombembolične zaplete, npr. za srčni infarkt, apopleksijo, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Navedeni zapleti so redki. Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimati ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Ni znano kakšno je tveganje z zdravilom Belara v primerjavi s temi zdravili, pri katerih je tveganje manjše. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Belara, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

V epidemioloških študijah pri ženskah, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive (< 50 mikrogramov etinilestradiola), je bilo ugotovljeno, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 do 12 od 10.000 žensk.

Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

Ni znano kolikšno je tveganje pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo klormadinon v primerjavi s tveganjem pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel.

To število VTE na leto pri uporabi nizkoodmernih kombiniranih hormonskih kontraceptivov je manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Belara je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Belara ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi	

¹ Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.
JAZMP-IB/053 – 16.03.2022

dejavniki tveganja.	
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Belara je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevica z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenja;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Ženskam, ki jemljejo kombinirani hormonski kontraceptiv, je treba povedati, da se morajo pri pojavu možnih simptomov tromboze posvetovati z zdravnikom. Ob sumu, da gre za trombozo, ali ob njeni potrditvi morajo prenehati jemati zdravilo Belara.

Tumorji

Nekatere epidemiološke raziskave kažejo, da je dolgotrajno jemanje hormonskih kontraceptivov dejavnik tveganja za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, okuženih s človeškim papiloma virusom (HPV). Kljub temu še ni povsem jasno, kako na to ugotovitev vplivajo še drugi dejavniki (npr. razlike med ženskami v številu spolnih partnerjev ali uporaba pregradnih zaščitnih sredstev proti zanositvi) (glejte tudi Zdravniški pregled).

Metaanaliza 54 epidemioloških raziskav je pokazala, da se ob jemanju kombiniranih hormonskih kontraceptivov rahlo poveča relativno tveganje za razvoj raka na dojki (RR = 1,24). Tvrstna ogroženost se v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov postopoma zmanjšuje do stopnje, kot je sicer povezana z ustrezno starostjo. Ker je rak na dojki med ženskami pred 40. letom redek, je dodatno število odkritih primerov pri trenutnih in nedavnih uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj.

Redka so poročila o pojavu benignih in še redkejša o malignih jetrnih tumorjih v obdobju jemanja hormonskih kontraceptivov. Pri posameznicah so ti tumorji povzročili življenjsko nevarne krvavitve v trebušno votlino. Pri hudi bolečini v trebuhu, ki ne mine sama od sebe, povečanih jetrih ali znakih krvavitve v trebušno votlino je treba upoštevati možnost jetrnega tumorja. Ženska naj v takšnih primerih preneha jemati zdravilo Belara.

Druge bolezni

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Veliko žensk, ki jemljejo hormonske kontraceptive, ima rahlo povišan krvni tlak. Zvišanje krvnega tlaka je le redko klinično pomembno. Zaenkrat niso potrdili povezave med jemanjem hormonskih kontraceptivov in klinično pomembnim zvišanjem krvnega tlaka. Če se krvni tlak med jemanjem zdravila Belara klinično pomembno zviša, ga je treba prenehati jemati in začeti zdraviti povišan krvni tlak. Ženska lahko nadaljuje jemanje zdravila Belara takoj, ko se zaradi zdravljenja vrednosti krvnega tlaka normalizirajo.

Eksogeni estrogeni lahko sprožijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pri ženskah, ki so imele nosečnostni herpes, se med jemanjem kombiniranega hormonskega kontraceptiva ta lahko ponovi. Pri ženskah, ki imajo v družinski anamnezi hipertrigliceridemijo ali če so že imele povečane vrednosti trigliceridov v krvi, obstaja večje tveganje za pankreatitis med

jemanjem teh kontraceptivov. Zaradi akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter je včasih potrebno prekiniti njihovo jemanje, dokler se vrednosti testov jetrne funkcije ne vrnejo na normalno vrednost. Če pride pri ženski do ponovitve holestazne zlatenice, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali predhodnim jemanjem spolnih hormonov, je treba prekiniti jemanje kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Kombinirani hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na periferno odpornost proti insulinu ali na toleranco za glukozo. Ženske, ki imajo sladkorno bolezen, je treba med jemanjem hormonskih kontraceptivov natančno spremljati.

Občasno lahko pride do pojava kloazme. Ta se lahko pojavi predvsem pri ženskah, ki so jo imele med nosečnostjo. Ženske, ki so nagnjene k razvoju kloazme, naj se med jemanjem hormonskih kontraceptivov izogibajo soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Previdnostni ukrepi

Jemanje estrogena ali kombinacije estrogena in progestagena lahko negativno vpliva na določene bolezni in/ali stanja. Poseben zdravniški nadzor je potreben pri:

- epilepsiji,
- multipli sklerozi,
- tetaniji,
- migreni (glejte tudi poglavje 4.3),
- astmi,
- srčnem ali ledvičnem popuščanju,
- horei minor,
- sladkorni bolezni (glejte tudi poglavje 4.3),
- boleznih jeter (glejte tudi poglavje 4.3),
- dislipoproteinemiji (glejte tudi poglavje 4.3),
- avtoimunih obolenjih (vključno s sistemskim eritematoznim lupusom),
- debelosti,
- hipertenziji (glejte tudi poglavje 4.3),
- endometriozni,
- varikozi,
- flebitisu (glejte tudi poglavje 4.3),
- motnjah strjevanja krvi (glejte tudi poglavje 4.3),
- mastopatiji,
- miomih v maternici,
- nosečnostnem herpesu,
- depresiji,
- kroničnih vnetnih črevesnih boleznih (Crohnovi bolezni, ulceroznem kolitisu; glejte tudi poglavje 4.8)

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Belara ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4).

Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Belara v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Zaščita proti zanositvi se zmanjša, če ženska: pozabi vzeti filmsko obloženo tableto (glejte Neredno jemanje tablet), bruha ali ima črevesne težave (vključno z drisko) ali dlje časa jemlje določena druga zdravila (glejte poglavje 4.5), v redkih primerih pa tudi zaradi presnovnih motenj.

Vpliv na potek menstrualnega ciklusa

Vmesne in kapljične krvavitve

Vsi hormonski kontraceptivi lahko povzročajo neredne krvavitve iz nožnice (vmesne/kapljične krvavitve) zlasti v prvih nekaj ciklih po začetku jemanja. Zdravniška ocena nepravilnosti ciklusa je zato smiselna šele po uvajalnem obdobju približno treh ciklusov. Če se med jemanjem zdravila Belara vmesna krvavitev stalno ponavlja ali če se pojavi po predhodnih rednih ciklih, je treba žensko zdravniško pregledati zaradi izključitve nosečnosti ali kakšne druge organske motnje. Ko jih izključimo, lahko nadaljuje jemanje zdravila Belara ali pa preide na drugo zdravilo.

Krvavitev, ki se pojavlja med jemanjem, je lahko znak slabše zaščite proti zanositvi (glejte Neredno jemanje tablet, Navodila v primeru bruhanja ali driske in poglavje 4.5).

Odsotnost odtegnitvene krvavitve

Po 21 dneh jemanja tablet se običajno pojavi odtegnitvena krvavitev, ki pa se občasno, zlasti v prvih mesecih, lahko tudi ne pojavi. Ni nujno, da se zato zmanjša učinek zaščite proti zanositvi. Kadar se krvavitev ne pojavi po obdobju jemanja, ko je ženska vzela vse tablete in ni podaljšala 7-dnevnega obdobja brez njih, niti sočasno jemala drugih zdravil, niti bruhal ali imela driske, je malo verjetno, da je zanosila in lahko nadaljuje z jemanjem zdravila Belara. Če ga ni jemala po navodilih, ki določajo režim pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ali je ta izostala v dveh zaporednih ciklih, je treba pred nadaljnjim jemanjem zdravila Belara najprej izključiti nosečnost.

Zeliščnih zdravil, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ni dovoljeno jemati skupaj z zdravilom Belara (glejte poglavje 4.5).

Zvišanje ALT

Med kliničnimi preskušnji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožna snov

Zdravilo Belara vsebuje laktozo (v obliki laktoze monohidrata).

Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: da bi ugotovili možne interakcije, se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju zdravil, ki se uporabljajo sočasno.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir /ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina ali glekaprevirja/pibrentasvirja, lahko poveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zato morajo uporabnice zdravila Belara pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo zdravil preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcija samo s progestagenom ali nehormonske metode). Zdravilo Belara se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Belara

Do interakcij lahko pride z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar ima lahko za posledico hitrejše odstranjevanje spolnih hormonov iz obtoka, to pa lahko privede do vmesne krvavitve in/ali neučinkovite peroralne kontracepcije.

Ukrepi

Indukcijo encimov je možno opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejšo indukcijo encimov se običajno opazi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja tudi po koncu uporabe tablet iz ene škatle kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba z uporabo naslednje škatle začeti takoj; brez običajnega obdobja brez uporabe tablet.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske metode kontracepcije.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Snovi, ki povečajo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), na primer:

barbiturati, bosentan, karbamazepin, barbeksaklon, fenitoin, primidon, modafinil, rifampicin, rifabutin in zdravila za zdravljenje HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz, ter morda tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Naslednja zdravila/aktivne snovi lahko zmanjšajo koncentracijo seruma etinilestradola s povečanjem gastrointestinalne motilite ali omejuje absorpcijo: metoklopramid, aktivno oglje

Snovi z različnimi vplivi na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov

Pri sočasni uporabi skupaj s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami zaviralcev HCV povečajo ali zmanjšajo koncentracije estrogena ali progestinov v plazmi. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Zaradi tega se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju sočasno uporabljenih zdravil za zdravljenje HIV/HCV, da bi prepoznali potencialne interakcije in z njimi povezana priporočila. V primeru kakršnih koli dvomov, mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, dodatno uporabljati še pregradno metodo kontracepcije.

Koncentracijo etinilestradiola v serumu lahko povečajo naslednja zdravila/učinkovine:

- učinkovine, ki zavirajo sulfatizacijo etinilestradiola v črevesni steni, npr. askorbinska kislina ali paracetamol,
- atorvastatin (za 20 % poveča površino pod krivuljo etinilestradiola),
- učinkovine, ki zavirajo delovanje jetrnih mikrosomalnih encimov, kot so imidazolamski antimikotiki (npr. flukonazol), indinavir ali troleandomicin.

Učinek zdravila Belara na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih učinkovin. Zato se lahko koncentracije v plazmi in tkivu bodisi povečajo ali zmanjšajo.

- Zavira delovanje jetrnih mikrosomalnih encimov in posledično poveča serumske koncentracije učinkovin, kot so diazepam (in drugi benzodiazepini, ki se presnavljajo s hidroksilacijo), ciklosporin, teofilin in prednizolon.
- Spodbuja glukuronizacijo v jetrih in posledično zmanjša serumske koncentracije, npr. lamotrigina, klofibrata, paracetamola, morfina in lorazepama.

Zaradi vpliva na toleranco za glukozo so lahko spremenjene potrebe po insulinu ali peroralnih antidiabetikih (glejte poglavje 4.4).

To lahko velja tudi za zdravila, ki jih je ženska pred kratkim jemala.

V Povzetku glavnih značilnosti vseh sočasno predpisanih zdravil je treba preveriti morebitne interakcije z zdravilom Belara.

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, kot so biokemični parametri delovanja jeter, delovanja ščitnice, delovanja nadledvičnih žlez, delovanja ledvic, ravni (prenašalnih) proteinov v plazmi, kot je globulin, ki veže kortikosteroide in frakcije lipidov/lipoproteinov, parametre metabolizma ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo znotraj meje normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Belara nosečnice ne smejo jemati. Pred začetkom jemanja zdravila je treba nosečnost izključiti. Če ženska zanosi med jemanjem zdravila Belara, ga mora takoj prenehati jemati. Obsežne epidemiološke raziskave niso pokazale klinično dokazanega teratogenega ali fetotoksičnega delovanja, če so ženske med nosečnostjo nenamerno jemale kombinacijo estrogena s progestageni v podobnih odmerkih, kot so v zdravilu Belara. Čeprav so raziskave na živalih izpričale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), klinični podatki o več kot 330 nosečnostih niso potrdili toksičnega učinka klormadinonacetata na zarodek. Pri ponovni uvedbi zdravila Belara je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Zaradi delovanja estrogenov sta lahko spremenjeni sestava in količina mleka med dojenjem. Majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov se lahko izločajo v materino mleko in lahko vplivajo na otroka. Zaradi naštetega doječe matere tega zdravila ne smejo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi kombinirani hormonski kontraceptivi vplivali na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a) Klinične raziskave z zdravilom Belara so pokazale, da so bili najpogostnejši neželeni učinki (> 20 %) vmesne in kapljične krvavitve, glavobol in občutek nelagodja v dojkah. Med nadaljevanjem jemanja tega zdravila se neredne krvavitve običajno zmanjšajo.

b) V klinični raziskavi, v katero je bilo vključenih 1629 žensk, so po jemanju zdravila Belara poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Pogostnost neželenih učinkov / Organski sistemi (MedDRA 17.1)	Zelo pogostni ($\geq 1/10$)	Pogostni ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			nožnična kandidoza	vulvovaginitis		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			fibroadenom na dojkah			
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost za zdravilo vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami			poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema
Presnovne in prehranske motnje			spremenjene koncentracije maščob v krvi, vključno s povečano količino trigliceridov	povečanje apetita		
Psihiatrične motnje		depresija, živčnost, razdražljivost	zmanjšana spolna sla			
Bolezni živčevja		omotica, migrena (in/ali njeno poslabšanje)				
Očesne bolezni		motnje vida		vnetje očesnih veznic, neprenašanje kontaktnih leč		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				nenadna izguba sluha, tinitus		
Žilne bolezni				zvišan ali znižan krvni tlak, odpoved		

				delovanja obtočil, varikozne vene, venska tromboza, venska trombembolija (VTE), arterijska trombembolija (ATE) ³		
Bolezni prebavil	navzeja	bruhanje	bolečina v trebuhu, napihnjenost, driska			
Bolezni kože in podkožja		akne	nenormalna pigmentacija, kloazma, izpadanje las, suha koža, čezmerno znojenje	urtikarija, ekcem, eritem, srbečica, poslabšanje luskavice, čezmerna poraščenost kože	nodozni eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		občutek teže	bolečine v hrbtu, boleznimi mišic			
Motnje reprodukcije in dojk	izcedek iz nožnice, dismenoreja, amenoreja	bolečina v spodnjem delu trebuha	galaktoreja	povečanje dojk, menoragija, predmenstrualni sindrom		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, edem, povečanje telesne mase				
Preiskave		zvišan krvni tlak				

Dodatno so v času postmarketinške uporabe poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z učinkovinama etinilestradiol in klormadinonacetat: astenija in alergijske reakcije vključno z angioedemom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročila navajajo tudi naslednje neželene učinke med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov, vključno s kombinacijo 0,030 mg etinilestradiola in 2 mg klormadinonacetata:

- Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.
- V nekaterih raziskavah dolgotrajnega jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov so poročali o povečanem tveganju za boleznimi žolčnika in žolčevodov.
- V redkih primerih so poročali o pojavu benignih, še redkeje pa o pojavu malignih jetrnih tumorjev po jemanju hormonskih kontraceptivov, v posameznih primerih so ti privedli do življenjsko nevarnih krvavitev v trebušno votlino (glejte poglavje 4.4).
- Poslabšanje kronične vnetne črevesne bolezni (Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa; glejte tudi poglavje 4.4).

Glede drugih hudih neželenih učinkov, kot sta rak na materničnem vratu ali dojki, glejte poglavje 4.4.

Interakcije

Zaradi interakcije peroralnih kontraceptivov z drugimi zdravili (ki inducirajo encime) lahko pride do vmesne krvavitve in/ali neučinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o hudih toksičnih učinkih zaradi zaužitja prevelikega odmerka. Pojavijo se lahko naslednji simptomi: navzeja, bruhanje in posebej pri mladih dekletih rahla krvavitev iz nožnice. Protistrup ne obstaja; zdravljenje je simptomatično. V redkih primerih je potrebno spremljati ravnovesje elektrolitov in vode ter delovanje jeter.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; Gestageni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA15

Mehanizem delovanja

Neprekinjen 21-dnevni vnos zdravila Belara zavre izločanje folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH) iz hipofize in tako prepreči ovulacijo. Endometrij proliferira in preide v sekrecijsko fazo, spremeni se sestava sluzi v materničnem vratu. Nastale razmere preprečijo potovanje semenčic skozi kanal materničnega vratu, spremeni se tudi njihova gibljivost.

Najmanjši dnevni odmerek klormadinonacetata, ki popolnoma zavre ovulacijo, je 1,7 mg. Odmerek za popolno pretvorbo endometrija je 25 mg na cikel.

Klormadinonacetat je antiandrogeni progestagen. Njegov učinek temelji na izpodrivanju androgenov z njihovih receptorjev.

Klinična učinkovitost

V kliničnih raziskavah, katere so trajale do dveh let in so zajele 1655 žensk (več kot 22.000 menstrualnih ciklusov), ki so jemale zdravilo Belara, je prišlo do 12 nosečnosti. Pri sedmih ženskah so bili v času zanositve prisotne napake pri jemanju zdravila, sočasne bolezni, ki so povzročile navzejo ali bruhanje, sočasno jemanje zdravil, za katera je znano, da zmanjšujejo zaščitni učinek hormonskih kontraceptivov.

Način uporabe	Število nosečnosti	Pearlov indeks	95 % interval zaupanja
Običajna uporaba	12	0,698	[0,389; 1,183]
Popolna uporaba	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klormadinonacetat (CMA)

Absorpcija

Ob peroralnem jemanju se klormadinonacetat hitro in skoraj popolnoma absorbira. Njegova sistemska biološka uporabnost je velika, ker se ne presnavlja med prvim prehodom skozi jetra. Največje koncentracije v plazmi doseže po 1 do 2 urah.

Porazdelitev

Klormadinonacetat se v več kot 95 % veže na beljakovine v plazmi, v glavnem na albumin. Ne veže se na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG) ali vezalni globulin za kortikosteroide (CBG). Kopiči se predvsem v maščevju.

Biotransformacija

Presnavlja se z različnimi redukcijskimi in oksidacijskimi procesi, konjugacijo v glukuronide in sulfate, zato tvori številne presnovke. Glavna presnovka v plazmi sta 3 α - in 3 β -hidroksi-CMA, ki imata podobno biološko razpolovno dobo kot izhodiščni nepresnovljeni klormadinonacetat. Njegovi 3-hidroksi presnovki imajo podobno antiandrogeno učinkovitost kot klormadinonacetat; v seču se pojavljajo večinoma kot konjugati. Po encimski cepitvi je poleg 3-hidroksi presnovka in dihidroksi presnovka glavni presnovek 2 α -hidroksi-CMA.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja klormadinonacetata iz plazme je okrog 34 ur (po enkratnem odmerku) in okrog 36 do 39 ur (po večkratnih odmerkih). Po peroralnem jemanju se klormadinonacetat in njegovi presnovki v približno enakih količinah izločajo skozi ledvice in z blatom.

Etinilestradiol (EE)

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se etinilestradiol hitro in skoraj v celoti absorbira in doseže srednje največje koncentracije v plazmi po 1,5 ure. Zaradi presistemske konjugacije in presnove prvega prehoda skozi jetra je njegova absolutna biološka uporabnost samo 40 % in med posameznicami močno variira (od 20 do 65 %).

Porazdelitev

Literatura navaja zelo različne podatke o plazemski koncentraciji etinilestradiola. Približno 98 % je vezanega na plazemske beljakovine, skoraj v celoti na albumin.

Biotransformacija

Kot naravni estrogeni se etinilestradiol biotransformira s hidroksilacijo na aromatskem obroču s pomočjo citokroma P-450. Glavni presnovek je 2-hidroksi-EE, ki se presnavlja v druge presnovke in konjugate. Etinilestradiol se pred prehodom v krvni obtok konjugira v sluznici tankega črevesa in jetrih. V seču se izločajo predvsem glukuronidi, v žolču in plazmi pa sulfati.

Izločanje

Srednji razpolovni čas izločanja etinilestradiola iz plazme je približno 12 do 14 ur. Izloča se skozi ledvice in z blatom v razmerju 2 : 3. Etinilestradiol sulfat se izloča z žolčem po hidrolizi s črevesnimi bakterijami in je podvržen enterohepatičnemu kroženju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost estrogenov je majhna. Zaradi bistvenih razlik med poskusnimi živalmi in ljudmi imajo izsledki raziskav z estrogeni pri živalih omejeno vrednost, zato so le delno uporabni pri ljudeh. Etinilestradiol je sintetični estrogen, ki ga pogosto uporabljajo v hormonskih kontraceptivih. Že v sorazmerno majhnih odmerkih povzroči pri laboratorijskih živalih smrt zarodka; opisane so nepravilnosti v razvoju sečil in rodil in feminizacija moških zarodkov. Navedeni učinki se smatrajo kot vrstno specifični.

Klormadinonacetat povzroča umrljivost zarodkov pri kuncih, podganah in miših. Opisano je teratogeno delovanje pri embriotoksičnih odmerkih pri kuncih in že pri najmanjšem preizkušnem odmerku (1 mg/kg/dan) pri miših. Pomen teh rezultatov za ljudi ni znan.

Predklinični podatki, ki temeljijo na običajnih študijah toksičnosti pri dolgotrajni uporabi, genotoksičnosti in karcinogenosti, niso pokazali nobenih posebnih tveganj za človeka, razen tistih, ki so že opisane v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K 30
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete,

hipromeloza 6 mPa s
laktoza monohidrat
makrogol 6000
propilenglikol
smukec
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/Aluminijev pretisni omot z 1 x 21 filmsko obloženimi tabletami

PVC/PVDC/Aluminijev pretisni omot s 3 x 21 filmsko obloženimi tabletami
PVC/PVDC/Aluminijev pretisni omot s 6 x 21 filmsko obloženimi tabletami
PVC/PVDC/Aluminijev pretisni omot s 13 x 21 filmsko obloženimi tabletami
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadno ovojnino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Madžarska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/09/00255/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.08.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 11.02.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.03.2022