

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Belara[®], 2 mg/0,03 mg, film tablete

INN: hlormadinon/etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2 mg hlormadinonacetata i 0,03 mg etinilestradiola .

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 69,5 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, svetloružičaste, bikonveksne film tablete.

Jezgro: bele do skoro bele.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija.

Odluka da se propiše lek Belara treba da se donese nakon razmatranja postojećih faktora rizika kod žene, naročito onih, vezanih za vensku tromboemboliju (VTE), kao i koliki je rizik za VTE sa lekom Belara u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jednu film tabletu treba uzimati svaki dan, u isto vreme (poželjno uveče) tokom 21 dana uzastopno, zatim napraviti sedam dana pauzu, tokom koje se tablete ne uzimaju. Obustavno krvarenje, slično menstrualnom krvarenju, trebalo bi da se javi 2 do 4 dana nakon uzimanja poslednje film tablete. Nakon pauze od sedam dana potrebno je nastaviti uzimanje tableta iz novog pakovanja, bez obzira da li je krvarenje prestalo ili ne.

Film tabletu je potrebno istisnuti iz blistera na označenom mestu za odgovarajući dan u nedelji i progutati celu, uz malo tečnosti ako je neophodno. Film tablete je potrebno uzimati svakodnevno prateći smer odgovarajuće strelice.

Kako se počinje sa uzimanjem Belara film tableta

- *Bez prethodne upotrebe hormonskih kontraceptiva (tokom prethodnog menstrualnog ciklusa)*

Uzimanje film tableta treba započeti prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana njenog sledećeg menstrualnog krvarenja). Ako se film tableta uzme prvog dana menstrualnog krvarenja, kontracepcija počinje prvog dana uzimanja i traje tokom sedmodnevnog perioda bez uzimanja tableta.

Prva film tableta se takođe može uzeti i u periodu između 2. i 5. dana menstrualnog krvarenja, bez obzira da li je krvarenje prestalo ili nije. U ovom slučaju potrebno je koristiti dodatne mehaničke mere kontracepcije tokom prvih sedam dana primene.

Ako menstrualno krvarenje počne više od pet dana ranije, ženu treba savetovati da sačeka početak narednog menstrualnog krvarenja pre započinjanja uzimanja leka Belara.

- *Prelazak sa drugog hormonskog kontraceptiva na lek Belara*

Prelazak sa drugog kombinovanog hormonskog kontraceptiva na lek Belara

Potrebno je da žena počne da uzima lek Belara prvog dana nakon uobičajenog intervala bez tableta ili intervala uzimanja placebo tableta njenog prethodnog kombinovanog hormonskog kontraceptiva.

Prelazak sa tablete koja sadrži samo progesteron („POP“)

Prvu film tabletu leka Belara treba uzeti na dan nakon prestanka uzimanja tablete koja sadrži samo progesteron. Tokom prvih sedam dana potrebno je koristiti dodatne mehaničke kontraceptivne mere.

Prelazak sa hormonske kontracektivne injekcije ili implanta

Primena leka Belara takođe može da počne nakon odstranjivanja implanta ili na dan planirane primene injekcije. Tokom prvih sedam dana potrebno je koristiti dodatne mehaničke kontraceptivne mere.

Nakon pobačaja ili abortusa u prvom trimestru

Nakon pobačaja ili abortusa koji je obavljen u prvom trimestru uzimanje leka Belara može da počne odmah. U tom slučaju, druge mere kontracepcije nisu potrebne.

Nakon porođaja ili nakon pobačaja ili abortusa u drugom trimestru

Žene koje ne doje mogu početi uzimanje leka Belara 21 do 28 dana posle porođaja. U tom slučaju, nisu potrebne druge mere kontracepcije.

Ako se s upotrebom započne posle više od 28 dana nakon porođaja, tokom prvih sedam dana potrebne su dodatne mere mehaničke kontracepcije.

Ako je žena već imala seksualni odnos, pre nego što započne primenu, mora se isključiti mogućnost trudnoće ili mora da sačeka svoju sledeću menstruaciju.

Dojenje (videti odeljak 4.6)

Žene koje doje, ne treba da uzimaju lek Belara.

Nakon prekida primene leka Belara

Nakon prekida primene leka Belara može se dogoditi da se tekući menstrualni ciklus produži za oko nedelju dana.

Neredovna primena tableta

Ako je žena zaboravila da uzme film tabletu, ali je uzme **u narednih 12 sati**, nisu joj potrebne dodatne mere kontracepcije. Žena treba da nastavi sa uobičajenim uzimanjem film tableta.

Ako uobičajeni interval između uzimanja tableta bude **prekoračen za više od 12 sati**, kontraceptivna zaštita može biti smanjena. Sledeća dva osnovna pravila služe kao smernice za postupanje u slučaju propuštenih tableta:

- uzimanje tableta se ne sme nikada prekidati duže od 7 dana
- sedam dana neprekidnog uzimanja tableta je potrebno da bi se ostvarila odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

Poslednju zaboravljenu film tabletu treba odmah uzeti, čak i ako to znači da se u isto vreme uzimaju dve tablete. Sledeće film tablete se uzimaju prema uobičajenom rasporedu. Takođe, sledećih sedam dana moraju se primenjivati druge mehaničke mere kontracepcije, npr. prezervativi. Ako je uzimanje tableta propušteno u I. nedelji ciklusa i seksualni odnos se dogodio u periodu od 7 dana pre propuštene 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, i što je dan kada su propuštene bliži redovnom intervalu bez tableta, to je rizik za trudnoću veći.

Ako trenutno pakovanje (21 tableta) sadrži manje od 7 tableta, sledeće pakovanje leka Belara se mora započeti čim se završi tekuće pakovanje (21 tableta), tj. ne treba da postoji pauza između dva pakovanja (21 tableta). Uobičajeno obustavno krvarenje se verovatno neće javiti sve dok se ne završi primena drugog pakovanja leka (21 tableta), međutim, često može doći do pojave tačkastog ili probojnog krvarenja za vreme uzimanja tableta. Ako se obustavno krvarenje ne pojavi nakon uzimanja drugog pakovanja (21 tableta), onda bi trebalo uraditi test za trudnoću.

Uputstva u slučaju povraćanja ili dijareje

Ako dođe do povraćanja u roku od 4 sata nakon uzimanja tablete, ili se razvije teška dijareja, resorpcija može biti nepotpuna i kontracepcija nije više zagarantovana. U tom slučaju je potrebno pratiti uputstva u odeljku „Neredovna primena tableta“ (videti u prethodnom tekstu). Uzimanje leka Belara treba nastaviti.

Kako odložiti obustavno krvarenje

Da bi odložila krvarenje, žena treba da nastavi da uzima naredno pakovanje Belara film tableta bez pravljenja pauze. Ovo odlaganje se može produžiti koliko god to žena želi, sve dok se ne potroše sve tablete u drugom pakovanju (21 tableta). Tokom odlaganja, može doći do tačkastog ili probojnog krvarenja. Zatim se nastavlja sa redovnim uzimanjem Belara film tableta posle uobičajenih 7 dana pauze.

Da bi pomerila svoje redovno krvarenje na drugi dan u nedelji, umesto onoga koji je do tad bio uobičajen, ženi se savetuje da skрати narednu pauzu (dane bez uzimanja tableta) za onoliko dana koliko želi. Što je ovaj interval kraći, veći je rizik da se obustavno krvarenje neće pojaviti i da će tokom uzimanja narednog pakovanja imati samo probojno i tačkasto krvarenje (isto kao kada odlaže menstrualno krvarenje).

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smeju se uzimati u slučaju stanja navedenih u nastavku. Ako se neko stanje pojavi tokom upotrebe, odmah treba prestati sa upotrebom leka Belara.

- Loše kontrolisan dijabetes melitus
- Nekompatibilna hipertenzija ili značajno povišen krvni pritisak (vrednosti stalno iznad 140/90 mm Hg)
- Prisustvo ili rizik za vensku tromboemboliju (VTE)
 - Venska tromboembolija – trenutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena (DVT) ili pulmonalna embolija (PE))
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za vensku tromboemboliju, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (APC) (uključujući Faktor V *Leiden* mutaciju), deficijencija antitrombina III, deficijencija proteina C, deficijencija proteina S
 - Velika hirurška intervencija sa prolongiranim imobilizacijom (videti odeljak 4.4)
 - Visok rizik za vensku tromboemboliju usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4)
- Prisustvo ili rizik za arterijsku tromboemboliju (ATE)

- Arterijska tromboembolija- prisutna arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris) u anamnezi
 - Cerebrovaskularna oboljenja- prisutni šlog, šlog ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA) u anamnezi
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što je hiperhomocisteinemija i prisustvo antifosfolipidnih antitela (antikardiolipinska antitela, lupusni antikoagulans)
 - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
 - Visok rizik za arterijsku tromboemboliju usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili prisustvo jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - dijabetes mellitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre do vraćanja parametara funkcije jetre na normalne vrednosti
 - Generealizovani pruritus, holestaza, naročito tokom prethodne trudnoće ili terapije estrogenom
 - *Dubin-Johnson-ov* sindrom, *Rotor-ov* sindrom, poremećaj protoka žuči
 - Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi
 - Jak epigastrični bol, uvećanje jetre ili simptomi intraabdominalnog krvarenja (videti odeljak 4.8)
 - Pojava ili ponovno javljanje porfirije (sva tri oblika porfirije, naročito stečena porfirija)
 - Prisustvo ili pozitivna anamneza malignih hormon-senzitivnih tumora, npr. tumori dojke ili uterusa
 - Teški poremećaji metabolizma lipida
 - Pankreatitis ili ranije prisutan pankreatitis ako je povezan sa teškom hipertrigliceridemijom
 - Prva pojava simptoma migrenozne glavobolje ili češća pojava neuobičajeno jake glavobolje
 - Akutni senzorni poremećaji, npr. poremećaji vida ili sluha
 - Motorni poremećaji (naročito pareza)
 - Povećana učestalost epileptičnih napada
 - Teška depresija
 - Otokleroza koja se pogoršavala tokom prethodnih trudnoća
 - Neobjašnjena amenoreja
 - Hiperplazija endometrijuma
 - Neobjašnjeno genitalno krvarenje
 - Preosetljivost na hlormadinonacetat, etinilestradiol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Postojanje jednog ozbiljnog ili više faktora rizika za nastanak venske ili arterijske tromboze može predstavljati kontraindikaciju (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena leka Belara sa lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir je kontraindikovana (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Pušenje povećava rizik od teških kardiovaskularnih neželjenih dejstava kombinovanih hormonskih kontraceptiva (KHK). Ovaj se rizik povećava sa godinama starosti i brojem popušanih cigareta, a vrlo je izražen kod žena starijih od 35 godina. Žene starije od 35 godina koje puše, trebale bi da upotrebljavaju druge kontraceptivne metode.

Primena KHK povezana je sa povećanim rizikom od različitih teških oboljenja, kao što je infarkt miokarda, tromboembolija, moždani udar ili hepaticke neoplazme. Drugi faktori rizika, kao što je hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost i dijabetes, izrazito povećavaju rizik od morbiditeta i mortaliteta.

U slučaju prisustva jednog od sledećih oboljenja/faktora rizika, treba proceniti prednosti upotrebe leka Belara u odnosu na rizik i o tome razgovarati sa ženom. Ukoliko se ova oboljenja ili faktori rizika pojave ili

pogoršaju tokom upotrebe, ženu treba posavetovati da se obrati lekaru. Lekar treba da odluči da li upotrebu leka Belara treba obustaviti.

Tromboembolija i druge vaskularne bolesti

Rezultati epidemioloških studija pokazuju da postoji veza između primene hormonskih kontraceptiva i povećanog rizika od venskih ili arterijskih tromboembolijskih oboljenja, npr. infarkta miokarda, apopleksije, tromboze dubokih vena i plućne embolije. Ovi događaji su retki. Veoma retko, kod žena koje primenjuju KHK zabeležena je pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepaticičnoj, mezenteričnoj, renalnim ili retinalnim venama i arterijama.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Kod upotrebe bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva dolazi do povećanog rizika od nastanka venske tromboembolije (VTE) u poređenju kada se KHK ne koriste.

Lekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimam ili noretisteron su povezani sa najnižim rizikom za VTE. Još uvek nije poznato koliki je rizik sa lekom Belara u odnosu na ove lekove sa najnižim rizikom.

Odluku o upotrebi bilo kog leka umesto onog sa najmanjim VTE rizikom treba doneti samo posle razgovora sa ženom da bi bilo sigurno da ona razume rizike za VTE pri primeni leka Belara, kako njeni trenutni faktori rizika utiču na taj rizik i da je kod nje rizik za VTE najveći u prvoj godini upotrebe. Postoje takođe dokazi koji pokazuju da je rizik povećan kod ponovnog započinjanja primene KHK posle pauze od 4 nedelje i više.

Kod žena koje ne primenjuju KHK i nisu trudne, kod oko 2 od 10.000 će se javiti VTE u periodu od jedne godine. Međutim, kod svake žene individualni rizik može biti mnogo viši, u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (videti u nastavku).

Epidemiološke studije pokazuju da će se kod 6 do 12 od 10.000 žena koje koriste niske doze kombinovanih hormonskih kontraceptiva (< 50 mikrograma etinilestradiola) razviti VTE u toku jedne godine.

Od 10.000 žena koje koriste KHK koji sadrži levonorgestrel, kod oko 6¹ će se razviti VTE u toku jedne godine.

Još uvek nije poznato kako KHK koji sadrže hlormadinonacetat utiču na rizik od VTE u poređenju s kombinovanim hormonskim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel.

Broj VTE slučajeva na godišnjem nivou sa niskodoznim KHK je manji nego broj slučajeva VTE očekivanih tokom trudnoće ili u periodu posle porođaja.

VTE može biti fatalna u 1-2% slučajeva.

⁽¹⁾ Srednja tačka opsega od 5-7 na 10.000 žena na godišnjem nivou, zasnovano na relativnom riziku za KHK koji sadrže levonorgestrel u u odnosu na oko 2,3 do 3,6 kada se ne KHK primenjuju

Faktori rizika za VTE

Rizik za venske tromboembolijske komplikacije kod žena koje koriste KHK može značajno da se poveća kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako postoji više faktora rizika (videti tabelu).

Lek Belara je kontraindikovano ako žena ima više faktora rizika, zbog čega ima visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je povećanje rizika veće od zbira individualnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupan rizik za VTE. Ako se odnos koristi i rizika smatra negativnim, KHK ne treba propisivati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Komentar
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 mg/m ²)	Sa porastom BMI rizik značajno raste. Naročito je važno da se razmotri ako su drugi faktori rizika takođe prisutni.
Produžena imobilizacija, velika hirurška intervencija, bilo koja hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurška intervencija ili velika trauma. Napomena: privremena imobilizacija koja uključuje putovanje avionom duže od 4 sata, može takođe biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena sa drugim faktorima rizika.	U ovim situacijama se preporučuje da se prekine upotreba flastera/pilule/prstena (u slučaju planirane hirurške intervencije najmanje 4 nedelje ranije) i da se ne nastavi do 2 nedelje posle potpune ponovne mobilizacije. Druge metode kontracepcije bi trebalo koristiti kako bi se sprečila neželjena trudnoća. Treba razmotriti antitrombostsku terapiju ako upotreba leka Belara nije unapred prekinuta.
Pozitivna porodična anamneza (venska tromboembolija kod braće/sestara ili roditelja posebno u relativnom mladom dobu, npr. pre 50 godina).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod lekara specijaliste za savet pre odluke o započinjanju upotrebe bilo kog KHK.
Druga medicinska stanja vezana za VTE	Karcinom, sistemski lupus erimatozus, hemolitički uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih ćelija
Starenje	Posebno posle 35 godine

Ne postoji konsenzus oko moguće uloge varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije tokom trudnoće, a naročito tokom perioda od 6 nedelja nakon porođaja (za dodatne informacije videti odeljak 4.6 "Plodnost, trudnoća i dojenje").

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju pojave simptoma, žene treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i da obaveste zdravstvene radnike da uzimaju KHK.

- Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu da budu:
 - Jednostrano oticanje noge i/ili stopala ili duž vene na nozi;
 - Bol ili osetljivost noge koja se oseća samo tokom stajanja ili kretanja;
 - Povećana toplota u zahvaćenoj nozi; crvenilo ili promena boje kože na nozi.
- Simptomi plućne embolije (PE) mogu da budu:
 - Iznenadna pojava nedostatka daha ili ubrzano disanje;
 - Iznenadni kašalj koji može biti praćen hemoptizijom;
 - Oštar bol u grudima;
 - Jaka nesvestica ili vrtoglavica;
 - Ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak daha, kašalj) su nespecifični i mogu da se pogrešno protumače kao uobičajeni ili manje ozbiljni događaji (npr. infekcija respiratornog trakta).

Drugi znaci vaskularne okluzije mogu da uključe: iznenadni bol, oticanje i blaga plava prebojenost ekstremiteta.

Ako se okluzija javi u oku, simptomi mogu da idu od bezbolnog zamućenja vida koje može da napreduje do gubitka vida. Nekad gubitak vida može da se javi skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije su povezale upotrebu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije ili cerebrovaskularnog događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog događaja kod korisnika KHK je povećan kod žena sa faktorima rizika (videti tabelu). Belara je kontraindikovana ako žena ima jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE zbog čega je pod visokim rizikom za arterijsku trombozu (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je povećanje rizika veće od zbira individualnih faktora - u tom slučaju treba uzeti u obzir njen ukupan rizik. Ako se odnos koristi i rizika smatra negativnim, KHK ne treba propisivati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Komentar
Starenje	Posebno posle 35 godine
Pušenje	Žene treba savetovati da ne puše ako žele da primenjuju KHK. Žene starije od 35 godina koje nastavljaju da puše, treba posebno savetovati da koriste druge metode kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks telesne mase veći je od 30 mg/m ²)	Sa porastom BMI značajno raste rizik. Naročito je važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična istorija (arterijski tromboembolizam kod braće/sestara ili roditelja posebno u relativnom mladom dobu, npr. pre 50 godina).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod lekara specijaliste za savet pre odluke o započinjanju upotrebe bilo kog KHK
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene za vreme upotrebe KHK (što može da bude prodromalni cerebrovaskularni događaj) može da bude razlog za trenutni prekid terapije
Druga medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes mellitus, hiperhomocisteinemija, valvularno oboljenje srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus erimatosus

Simptomi ATE

U slučaju pojave simptoma ženama treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i da obaveste zdravstvene radnike da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu da budu:

- iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno sa jedne strane tela;
- iznenadni problem u hodanju, vrtoglavica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadna konfuzija, problemi sa govorom ili razumevanjem;
- iznenadni problem sa vidom na jednom ili oba oka;
- iznenadne, ozbiljne ili produžene glavobolje nepoznatog uzroka;
- gubitak svesti ili nesvestica sa ili bez napada.

Prolazni simptomi ukazuju na to da je u pitanju tranzitorni ishemijski atak (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu biti:

- bol, nelagodnost, pritisak, težina, osećaj stezanja ili punoće u grudima, ruci ili ispod grudne kosti;
- nelagodnost koja se širi ka leđima, vilici, grlu, ruci, želucu;
- osećaj punoće, problemi sa varenjem ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili vrtoglavica;
- izražena slabost, anksioznost ili kratak dah;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Ženama koje primenjuju KHK treba ukazati na to da se moraju obratiti svom lekaru u slučaju pojave mogućih simptoma tromboze. U slučaju sumnje ili dokazane tromboze, primenu leka Belara treba prekinuti.

Tumori

Neke epidemiološke studije ukazuju da je dugotrajna primena hormonskih kontraceptiva faktor rizika za nastanak karcinoma grlića materice kod žena zaraženih humanim papiloma virusom (HPV). Međutim, mišljenja se još uvek razlikuju o tome u kojoj meri na taj nalaz utiču drugi istovremeni faktori (npr. razlike u broju seksualnih partnera ili primena mehaničkih kontraceptiva) (videti odeljak "Zdravstveni pregled/konsultacije").

Meta-analiza 54 epidemiološke studije je utvrdila da postoji neznatno povećan relativni rizik (RR=1,24) da se karcinom dojke dijagnostikuje kod žena koja trenutno uzimaju KHK. Ovaj povećan rizik je prolazan i postepeno nestaje tokom 10 godina po prestanku uzimanja KHK. Ove studije nisu dale dokaz o uzročnoj povezanosti. Uočeni obrazac povećanog rizika može biti posledica ranije dijagnoze karcinoma dojke kod žena koje uzimaju KHK, bioloških dejstava KHK ili kombinacije oba.

U retkim slučajevima, benigni tumori jetre, i još ređe, maligni tumori jetre su prijavljivani kod žena koje primenjuju KHK. U izolovanim slučajevima, ovi tumori su doveli do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja.

Ukoliko se pojavi jak abdominalni bol koji se ne povlači spontano, uvećanje jetre ili znaci intraabdominalnog krvarenja, potrebno je uzeti u obzir mogućnost hepatičkog tumora i prekinuti terapiju lekom Belara.

Druge bolesti

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznata neželjena dejstva koja se mogu javiti pri upotrebi hormonske kontracepcije (videti odeljak 4.8). U toku upotrebe hormonskih kontraceptiva, može se javiti teška depresija koja predstavlja rizik za suicidalno ponašanje i suicid. Korisnice treba savetovati da se obrate

svom lekaru u slučaju pojave promena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i pojavu ovih simptoma ubrzo nakon početka terapije.

Kod mnogih žena koje uzimaju hormonske kontraceptive, dolazi do blagog porasta krvnog pritiska; međutim, klinički značajno povećanje je retko. Veza između primene hormonskih kontraceptiva i klinički manifestne hipertenzije nije do sada potvrđena. Ako postoji klinički značajan porast krvnog pritiska tokom upotrebe leka Belara, treba prekinuti terapiju, a hipertenziju lečiti. Uzimanje leka Belara može da se nastavi čim se uz terapiju antihipertenzivima vrednosti krvnog pritiska vrate na normalne.

Kod žena koje su imale gestacijski herpes, tokom primene KHK može doći do recidiva. Kod žena sa hipertrigliceridemijom u anamnezi, ili koje u porodičnoj anamnezi imaju takvo stanje, rizik od pankreatitisa je povećan tokom primene KHK. Zbog akutnih ili hroničnih poremećaja funkcije jetre može biti potrebno prekinuti primenu KHK sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne. Ponovna pojava holestatske žutice, koja se prvi put pojavila tokom trudnoće ili ranije upotrebe polnih hormona, iziskuje prestanak uzimanja KHK.

KHK mogu uticati na perifernu rezistenciju na insulin ili toleranciju glukoze. Zbog toga pacijentkinje sa dijabetesom treba pažljivo pratiti tokom uzimanja hormonskih kontraceptiva.

Povremeno može doći do hloazme, naročito kod žena sa prethodnom pojavom hloazme u trudnoći. Žene koje su sklone pojavi hloazmi trebalo bi da izbegavaju izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju tokom uzimanja oralnih kontraceptiva.

Mere opreza

Primena estrogena ili kombinacija estrogena/progestogena može imati negativan uticaj na određene bolesti/stanja. Poseban medicinski nadzor je potreban u slučaju:

- epilepsije
- multiple skleroze
- tetanije
- migrene (videti odeljak 4.3)
- astme
- srčane ili bubrežne insuficijencije
- *Chorea minor*
- dijabetes mellitusa (videti odeljak 4.3)
- bolesti jetre (videti odeljak 4.3)
- dislipoproteinemije (videti odeljak 4.3)
- autoimunskih bolesti (uključujući sistemski eritemski lupus)
- gojaznosti
- hipertenzije (videti odeljak 4.3)
- endometrioze
- varikoziteta
- flebitisa (videti odeljak 4.3)
- poremećaja koagulacije krvi (videti odeljak 4.3)
- mastopatije
- mioma materice
- herpesa u trudnoći
- depresije (videti odeljak 4.3)
- hroničnih zapaljenskih bolesti creva (Kronova bolest, ulcerozni kolitis; videti odeljak 4.8)

Zdravstveni pregled/konsultacije

Pre uvođenja ili ponovnog uvođenja leka Belara, treba uzeti kompletnu anamnezu (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti moguću trudnoću. Treba izmeriti krvni pritisak i izvršiti lekarski pregled, vodeći se kontraindikacijama (videti odeljak 4.3) i merama opreza (videti odeljak 4.4).

Važno je ženi skrenuti pažnju na vensku ili arterijsku trombozu, uključujući rizik od primene leka Belara u poređenju sa drugim KHK, simptomima VTE i ATE, poznatim faktorima rizika i šta uraditi u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi treba dati instrukcije da pažljivo pročita Uputstvo za lek i pridržava se datih saveta. Učestalost i priroda pregleda treba da se zasniva na utvrđenim smernicama kliničke prakse i da se prilagodi svakoj ženi individualno.

Ženi treba skrenuti pažnju da primena hormonskih kontraceptiva, uključujući lek Belara, ne štiti od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Smanjena efikasnost

Propuštanje uzimanja film tableta (videti "Neredovna primena tableta"), povraćanje ili intestinalni poremećaji, uključujući dijareju, dugotrajna istovremena primena određenih lekova (videti odeljak 4.5), ili u veoma retkim slučajevima, metabolički poremećaji, mogu ugroziti efikasnost kontracepcije.

Dejstvo leka na kontrolu ciklusa

Probojno i tačkasto krvarenje

Svi hormonski kontraceptivi mogu uzrokovati neredovno vaginalno krvarenje (probojno/tačkasto krvarenje), naročito u prvih nekoliko ciklusa primene. Zbog toga se lekarska procena neredovnih ciklusa treba raditi tek nakon perioda prilagođavanja od oko tri ciklusa. Ako tokom primene leka Belara potraje probojno krvarenje, ili se pojavi nakon prethodnih redovnih ciklusa, treba obaviti pregled da bi se isključila trudnoća ili organski poremećaj. Nakon što se isključe trudnoća i organski poremećaj, primena leka Belara može da se nastavi ili se može preći na neki drugi lek.

Krvarenje u toku ciklusa može biti znak poremećene kontraceptivne efikasnosti (videti "Neredovna primena tableta", "Uputstva u slučaju povraćanja i dijareje" i odeljak 4.5).

Izostanak obustavnog krvarenja

Nakon primene u trajanju od 21 dana, obično se javlja obustavno krvarenje. Povremeno, a naročito u prvih nekoliko meseci primene, obustavno krvarenje može izostati. Međutim, to ne mora biti znak da je kontraceptivni efekat smanjen. Ako ne dođe do krvarenja nakon jednog ciklusa primene, u kojem pacijentkinja nije zaboravila da uzme film tabletu, nije produžila sedmodnevnu pauzu u kojoj se tablete ne uzimaju, istovremeno nije uzimala druge lekove, a povraćanja ili dijareje nije bilo, malo je verovatno da je došlo do začeća i može da se nastavi sa primenom leka Belara. Ukoliko lek Belara nije uziman prema uputstvima pre prvog izostanka obustavnog krvarenja, ili ako u dva uzastopna ciklusa ne dođe do obustavnog krvarenja, pre nego što se nastavi sa primenom, mora se isključiti trudnoća.

Biljni lekovi koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) ne smeju se uzimati zajedno sa lekom Belara (vidi odeljak 4.5).

Povišene vrednosti ALT

Tokom kliničkih ispitivanja na pacijentkinjama kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) lečene lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabeležene su povišene vrednosti transaminaza (ALT) za više od 5 puta iznad gornje granice referentnih vrednosti (engl.

upper limit of normal, ULN), koje su značajno učestalije kod žena koje primenjuju lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Ovaj lek sadrži 69,5 mg laktoze, monohidrata po tableti.

Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne smeju uzimati ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Napomena: Treba pročitati informacije o lekovima koji se istovremeno primenjuju kako bi se uočile potencijalne interakcije.

Farmakodinamske interakcije

Istovremena primena lekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina može da poveća rizik za pojavu povišenih vrednosti ALT-a (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Iz tog razloga, korisnice leka Belara moraju preći na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepcija samo sa progestagenom ili nehormonske metode) pre početka lečenja gore navedenom kombinacijom lekova. Sa primenom leka Belara se može ponovo započeti 2 nedelje nakon završetka lečenja gore navedenom kombinacijom lekova.

Farmakokinetičke interakcije

Uticaj drugih lekova na lek Belara film tablete

Interakcije se mogu javiti sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime, što može za posledicu imati povećani klirens polnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili neefikasnosti oralnog kontraceptiva.

Postupak u slučaju istovremene upotrebe lekova

Indukcija enzima uočljiva je već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima se generalno uočava u roku od par nedelja. Nakon obustave upotrebe leka, indukcija enzima se može održati oko 4 nedelje.

Kratkotrajna terapija

Žene na terapiji lekovima induktorima enzima treba da privremeno koriste barijerne ili drugu metodu kontracepcije pored KOK. Barijerne metode moraju se koristiti sve vreme tokom perioda istovremene terapije lekom i 28 dana nakon njenog prekida.

Ako istovremena primena lekova potraje i nakon uzimanja poslednje tablete iz pakovanja KOK, treba odmah započeti upotrebu sledećeg pakovanja KOK bez uobičajene pauze kada se tablete ne uzimaju.

Dugotrajna terapija

Ženama na dugotrajnoj terapiji aktivnim supstancama koje indukuju enzime preporučuje se druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

Sledeće interakcije su opisane u literaturi.

Supstance koje povećavaju klirens KOK (smanjena efikasnost KOK enzimskom indukcijom), npr.: barbiturati, bosentan, karbamazepin, barbeksaklon, fenitoin, primidon, modafinil, rifampicin, rifabutin i lekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenz, a moguće i felbamat, grizeofulvin, okskarbamazepin, topiramet i proizvodi koji sadrže biljni lek kantaron (*Hypericum perforatum*).

Sledeći lekovi/aktivne supstance mogu da smanje serumske koncentracije etinilestradiola:

- svi lekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet (npr. metoklopramid) ili remete resorpciju (npr. aktivni ugalj).

Lekovi sa varijabilnim efektima na klirens KOK

Pri istovremenoj upotrebi sa KOK, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena i progestina u plazmi. Ukupni efekat tih promena može u nekim slučajevima biti klinički značajan.

Zbog toga potrebno je pročitati informacije o HIV/HCV lekovima koji se istovremeno primenjuju kako bi se identifikovale potencijalne interakcije i preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žena koja je na terapiji inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, treba da koristi dodatni barijerni metod kontracepcije.

Sledeći lekovi/aktivne supstance mogu povećati koncentraciju etinilestradiola u serumu:

- aktivne supstance koje inhibiraju sulfataciju etinilestradiola u intestinalnom zidu, npr. askorbinska kiselina ili paracetamol
- atorvastatin (povećava PIK etinilestradiola za 20%)
- aktivne supstance koje inhibiraju mikrozomalne enzime u jetri, kao što su imidazolski antimikotici (npr. flukonazol), indinavir ili troleandomicin.

Dejstvo leka Belara na druge lekove

Oralni kontraceptivi mogu uticati na metabolizam određenih aktivnih supstanci. Samim tim, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu smanjiti ili povećati.

- inhibicijom hepatičkih mikrozomalnih enzima, a time i povećavanjem serumske koncentracije aktivnih supstanci kao što su diazepam (i drugi benzodiazepini koji se metabolišu hidroksilacijom), ciklosporin, teofilin i prednizolon
- indukcijom glukuronizacije u jetri, a time i smanjenjem serumskih koncentracija npr. lamotrigina, klofibrata, paracetamola, morfina i lorazepama.

Potrebe za insulinom ili oralnim antidijabeticima mogu se promeniti zbog delovanja na toleranciju glukoze (vidi odeljak 4.4).

Ovo se takođe može odnositi na nedavno uzete lekove.

Potrebno je proveriti Sažetak karakteristika leka za propisani lek zbog mogućih interakcija sa lekom Belara.

Laboratorijska ispitivanja

Upotreba kontraceptivnih steroida može uticati na rezultate određenih laboratorijskih ispitivanja, uključujući biohemijske parametre funkcije jetre, štitaste žlezde, nadbubrežnih žlezdi ili bubrega, vrednosti (transportnih) proteina u plazmi, npr. kortikosteroid-vezujućeg globulina i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Uopšteno, ove promene ostaju u okviru normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Belara nije indikovano tokom trudnoće. Pre upotrebe leka trudnoća se mora isključiti. Ako tokom upotrebe leka Belara dođe do trudnoće, primena leka mora odmah da se prekine. Do sada, većina epidemioloških studija nisu pružile klinički dokaz teratogenih ili fetotoksičnih efekata, kada su se estrogene nenamerno uzimali tokom trudnoće u kombinaciji sa drugim progestagenima, u dozama koje su slične dozama leka Belara. Iako su eksperimenti na životinjama pružili dokaz reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3), klinički podaci na temelju više od 330 izloženih trudnoća kod žena nisu pokazali da hlormadinonacetat ima embriotoksične efekte.

Povećani rizik za VTE za vreme postpartalnog perioda treba razmotriti kada se terapija lekom Belara ponovo započinje (videti odeljke 4.2. i 4.4.)

Dojenje

Estrogeni mogu uticati na laktaciju, jer mogu uticati na količinu i sastav majčinog mleka. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu da se izluče u majčino mleko i negativno deluju na dete. Zbog toga se lek Belara ne sme primenjivati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije poznato da kombinovani hormonski kontraceptivi imaju negativan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničke studije sa lekom Belara pokazale su da su najčešća neželjena dejstva (>20%) bila probojno krvarenje, tačkasto krvarenje, glavobolja i nelagodnost u dojkama. Neredovno krvarenje se obično smanjuje tokom nastavljanja primene leka Belara.

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena nakon primene leka Belara u kliničkoj studiji na 1629 žena:

Učestalost neželjenih dejstava/ Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10 000 do <1/1000)	Veoma retko (< 1/10 000)
Infekcije i infestacije,			Vaginalna kandidijaza	Vulvovaginitis	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Fibroadenom dojke		
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost na lek, uključujući i alergijske reakcije kože		
Poremećaji metabolizma i ishrane			Promene u lipidima krvi, uključujući hipertrigliceridemiju	Povećan apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje, Nervoja Iritabilnost	Smanjenje libida		
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, Migrena (i/ili pogoršanje migrene)			
Poremećaji oka		Poremećaj vida		Konjunktivitis, Netolerancija na sočiva	
Poremećaji uha i labirinta				Iznenadni gubitak sluha, Tinitus	

Vaskularni poremećaji				Hipertenzija, Hipotenzija, Cirkulatorni kolaps, Varikozne vene, Venska tromboza, Venska tromboembolija (VTE), Arterijska tromboembolija (ATE)*	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje	Abdominalni bol, Abdominalna distenzija, Dijareja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne	Poremećaj pigmentacije, Hloazma, Alopecija, Suva koža, Hiperhidroza, Gubitak kose	Urtikarija, Ekcem, Eritem, Pruritus, Pogoršanje psorijaze, Hipertrihoza	<i>Erythema nodosum</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Osećaj težine	Bol u leđima, Mišićni poremećaji		
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	Vaginalni iscedak, Dismenoreja, Amenoreja	Bol u donjem abdomenu	Galaktoreja	Uvećanje dojki, Menoragija, Premenstrualni sindrom	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Malaksalost, Edem, Povećanje telesne težine			
Ispitivanja		Povećanje krvnog pritiska			

*videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija“

Dodatno, nakon stavljanja leka u promet prijavljena su i sledeća neželjena dejstva povezana sa primenom etinilestradiola i hlormadinonacetata: astenija i druge alergijske kožne reakcije koje nisu u vezi sa poremećajima imunskog sistema.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena nakon primene kombinovanih hormonskih kontraceptiva uključujući 0,030 mg etinilestradiola i 2 mg hlormadinonacetata:

- Povećani rizik od venske i arterijske tromboze i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, primećen je kod žena koje primenjuju KHK, što je detaljnije opisano u odeljku 4.4.
- U nekim studijama dugoročne primene KHK zabeležen je povećan rizik od bolesti bilijarnog trakta.
- U retkim slučajevima su zabeleženi benigni, a još ređe maligni tumori jetre nakon primene hormonskih kontraceptiva, koji su dovodili do životno ugrožavajućih intraabdominalnih krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Pogoršanje hronične zapaljenske bolesti creva (Kronova bolest, ulcerozni kolitis; videti odeljak 4.4)

Za druga ozbiljna neželjena dejstva, kao što je karcinom grlića materice ili dojke, videti odeljak 4.4.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspeh kontracepcije mogu biti posledica interakcije sa drugim lekovima (induktorima enzima) (videti odeljak 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema informacija o ozbiljnim toksičnim efektima u slučaju predoziranja. Mogu se javiti sledeći simptomi: mučnina, povraćanje i neznatno vaginalno krvarenje, naročito kod mladih devojaka. Antidot ne postoji, a lečenje treba da bude simptomatsko. U retkim slučajevima može biti potrebno pratiti balans elektrolita i vode, kao i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije

ATC šifra: G03AA15

Mehanizam dejstva

Uzimanjem leka Belara kontinuirano tokom 21 dana inhibira se izlučivanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) u hipofizi, a na taj način i ovulacija. Endometrijum prolifериše i prolazi kroz sekrecijsku transformaciju. Konzistencija cervikalne sluzi je promenjena. To sprečava migraciju spermatozoida kroz cervikalni kanal i menja njihov motilitet.

Najniža dnevna doza hlormadinonacetata za postizanje potpune inhibicije ovulacije iznosi 1,7 mg. Doza za potpunu transformaciju endometrijuma iznosi 25 mg po ciklusu.

Hlormadinonacetat je antiandrogeni progestagen. Njegov efekat se temelji na sposobnosti uklanjanja androgena sa njihovih receptora.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kliničkim studijama, u kojima je do 2 godine ispitivana primena leka Belara na 1655 žena i više od 22000 menstrualnih ciklusa, zabeleženo je 12 slučajeva trudnoće. Kod 7 žena u periodu začeća zabeležene su greške prilikom primene, istovremene bolesti koje prouzrokuju mučninu ili povraćanje, ili istovremena primena lekova za koje se zna da smanjuju kontraceptivni efekat hormonskih kontraceptiva.

Vrsta primene	Broj trudnoća	Pearl index	95% interval poverenja
Tipična primena	12	0,698	[0,389; 1,183]
Savršena primena	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2. Farmakokinetički podaci

Hlormadinonacetat (engl. CMA)

Resorpcija

Oralno primenjen CMA se brzo i gotovo potpuno resorbuje. Sistemska bioraspoloživost je visoka, jer nema metabolizma prvog prolaza. Maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu nakon 1-2 sata.

Distribucija

Više od 95% CMA veže se za humane proteine plazme, uglavnom za albumin. CMA nema afinitet vezanja za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG) ili globulin koji vezuje kortikosteroide (CBG). CMA se akumulira prvenstveno u masnom tkivu.

Biotransformacija

Razni procesi redukcije i oksidacije, kao i konjugacije u glukuronide i sulfate daju veliki broj različitih metabolita. Glavni metaboliti u humanoj plazmi su 3 alfa- i 3 beta-hidroksi-hlormadinonacetat sa biološkim poluvremenom eliminacije koje se bitno ne razlikuje od poluvremena eliminacije nemetabolisanog CMA. 3-hidroksi metaboliti pokazuju slično antiandrogeno delovanje kao i sam CMA. U urinu se metaboliti pojavljuju uglavnom kao konjugati. Nakon enzimske reakcije, glavni metabolit je 2-alfa-hidroksi-hlormadinonacetat pored 3-hidroksi-metabolita i dihidroksi metabolita.

Eliminacija

CMA se eliminiše iz plazme sa srednjim poluvremenom eliminacije oko 34 sata (nakon jedne doze) i oko 36-39 sati (nakon višestrukih doza). Nakon oralne primene, CMA i njegovi metaboliti izlučuju se putem bubrega i u feces u otprilike podjednakim količinama.

Etinilestradiol (EE)

Resorpcija

Etinilestradiol se brzo i skoro u potpunosti resorbuje posle oralne primene, a srednje maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se nakon 1,5 sata. Zbog presistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaza u jetri, apsolutna bioraspoloživost je samo oko 40%, pa postoje znatne interindividualne razlike (20-65%).

Distribucija

Koncentracije etinilestradiola u plazmi zabeležene u literaturi, znatno se razlikuju. Oko 98% etinilestradiola veže se za proteine plazme, gotovo isključivo za albumin.

Biotransformacija

Etinilestradiol se kao i većina prirodnih estrogena, biotransformiše preko hidroksilacije (posredstvom citohroma P450) na aromatičnom prstenu. Glavni metabolit je 2-hidroksi-EE koji se metaboliše u druge metabolite i konjugate. Etinilestradiol prolazi kroz sistemsku konjugaciju i u sluznici tankog creva i u jetri. U urinu se nalaze uglavnom glukuronidi, a u žuči i plazmi uglavnom sulfati.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije etinilestradiola iznosi oko 12-14 sati. Etinilestradiol se izlučuje putem bubrega i fecesa u odnosu 2:3. Etinilestradiol-sulfat, koji se izlučuje u žuč nakon hidrolize intestinalnim bakterijama, deo je enterohepatičke cirkulacije.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost estrogena je niska. Zbog izrazitih razlika između vrsta eksperimentalnih životinja, i u odnosu na ljude, rezultati ispitivanja estrogena na životinjama imaju tek ograničenu prognostičku vrednost za ljude. Etinilestradiol, sintetski estrogen koji se često upotrebljava u oralnim kontraceptivima, ima čak i u relativno malim dozama embrioletalan efekat na laboratorijske životinje; zapažene su anomalije urogenitalnog trakta, kao i feminizacija muških fetusa. Ovi efekti se smatraju specifičnim za vrstu.

Hlormadinonacetat pokazuje embrioletalni efekat kod kunića, pacova i miševa. Pored toga, teratogenost je primećena u embriotoksičnim dozama kod kunića i kod najnižih doza testiranih na miševima (1mg/kg/dan). Značaj ovih nalaza za primenu kod žena nije jasan. Preklinički podaci iz konvencionalnih studija hronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala pokazuju da nema posebnog rizika za žene osim onih koji su već opisani u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
Povidon K 30
Magnezijum- stearat

Film obloga tablete:

Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Makrogol 6000
Propilenglikol
Talk
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)- oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Al blister koji sadrži 21 film tabletu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT, Vladimira Popovića 6, Beograd, Srbija.

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02127-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 4.12.2014.

Datum obnove dozvole: 05.06.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.