

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Belara, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 66,07 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoróżowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana bez oznaczeń. Średnica ok. 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Belara powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Belara, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę powlekaną codziennie, o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni, z następującą siedmiodniową przerwą, podczas której nie przyjmuje się tabletek. Po 2-4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, podobne do krwawienia miesięczkowego. Kolejne opakowanie produktu leczniczego Belara należy rozpocząć po siedmiodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy nadal trwa.

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy wycisnąć z blistra z miejsca oznakowanego odpowiednim dniem tygodnia i połknąć w całości, popijając niewielką ilością płynu, jeśli jest to konieczne. Tabletki przyjmuje się raz na dobę, według kolejności wskazanej przez strzałkę.

Rozpoczęcie stosowania tabletek powlekanych

U kobiet, które nie stosowały wcześniej antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesiączkowego)

Pierwszą tabletkę powlekaną należy przyjąć w 1. dniu prawidłowego cyklu miesiączkowego tj. w pierwszym dniu miesiączki. Jeżeli pierwszą tabletkę powlekaną przyjęto w pierwszym dniu cyklu, ochrona antykoncepcyjna występuje już pierwszego dnia od przyjęcia tabletki powlekannej i utrzymuje się w trakcie siedmiodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Pierwszą tabletkę powlekaną można również przyjąć w okresie od 2. do 5. dnia miesiączki, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy nadal trwa. W tym przypadku należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego minęło więcej niż 5 dni, pacjentce należy poradzić, aby poczekała z rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Belara do czasu wystąpienia kolejnego krwawienia miesiączkowego.

Zmiana z innego hormonalnego środka antykoncepcyjnego na produkt leczniczy Belara

Zmiana ze stosowania innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Belara w pierwszym dniu po zakończeniu okresu przerwy w stosowaniu tabletek lub okresu przyjmowania tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (ang. progestogen-only-pill, POP)

Pierwszą tabletkę powlekaną produktu leczniczego Belara należy przyjąć w następnym dniu po zakończeniu stosowania produktu zawierającego tylko progestagen. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji.

Zmiana z antykoncepcji hormonalnej w postaci wstrzyknięć lub implantu

Stosowanie produktu leczniczego Belara można rozpocząć w dniu usunięcia implantu lub w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcyjne.

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży pacjentka może rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Belara natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub poronieniu lub przerwaniu ciąży w drugim trymestrze ciąży

Kobiety, które nie karmią piersią, mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Belara między 21 a 28 dniem po porodzie. W tym przypadku dodatkowa mechaniczna metoda antykoncepcyjna nie jest konieczna.

Jeżeli stosowanie produktu rozpoczęte jest później niż po 28 dniach po porodzie, konieczne jest stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Jeżeli pacjentka odbyła już stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania tabletek lub poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Laktacja (patrz punkt 4.6)

Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu leczniczego Belara.

Przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Belara

Po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Belara bieżący cykl może być wydłużony o około tydzień.

Nieregularne przyjmowanie tabletek

Jeżeli pacjentka zapomni o zastosowaniu tabletki powlekanej, ale przyjmie ją **w ciągu 12 godzin**, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek powlekanych jak dotychczas.

Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki powlekanej **upłynęło więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek powinno być zgodne z następującymi dwoma podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Dla zachowania właściwego stopnia zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej niezbędne jest 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek.

Należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę powlekaną, nawet, jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki powlekane należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto, przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli pacjentka pominęła przyjmowanie tabletek w 1. tygodniu cyklu i w ciągu poprzednich 7 dni (w tym w okresie przerwy w stosowaniu tabletek) doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im krótszy odstęp czasu do okresu przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli obecnie wykorzystywane opakowanie zawiera mniej niż 7 tabletek, należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Belara z następnego opakowania natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnie wykorzystywanego opakowania, tzn. bez zachowywania odstępu w przyjmowaniu tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienia z odstawienia, jednak może dojść do niewielkiego krwawienia lub plamienia śródcyklicznego w dniach przyjmowania tabletek. Jeżeli po zakończeniu drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy wykonać test ciążowy.

Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki

Jeżeli w ciągu 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, wchłanianie produktu może być zmniejszone i skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie może być zagwarantowana. W tym przypadku należy postępować zgodnie z zaleceniami w punkcie „Nieregularne przyjmowanie tabletek” (patrz powyżej). Należy kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Belara.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Belara bez zachowywania okresu przerwy w stosowaniu leku. Przedłużony czas przyjmowania tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, do wyczerpania zawartości drugiego opakowania. Podczas przedłużonego czasu przyjmowania tabletek może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Następnie, po siedmiodniowej przerwie, można powrócić do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Belara. Aby przesunąć moment wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie pojawia się podczas aktualnego sposobu przyjmowania tabletek, można zalecić pacjentce, aby skróciła następny okres przerwy w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić niewielkie krwawienie lub

plamienie śródcykliczne w trakcie stosowania zawartości kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku odsuwania miesięczki na późniejszy termin).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Belara jest wskazany wyłącznie po rozpoczęciu miesiączkowania. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu chlormadynonu i etynyloestradiolu u młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Belara nie jest wskazany po menopauzie.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania produktu leczniczego Belara, produkt należy natychmiast odstawić:

- występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE):
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczone przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT), zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C*, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE):
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. *transient ischaemic attack*, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- niedostatecznie kontrolowana cukrzyca,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego (stałe utrzymujące się wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg),
- zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, do czasu, gdy parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych,
- uogólniony świąd, zastój żółci, szczególnie, gdy wystąpił podczas ostatniej ciąży lub podczas leczenia estrogenami,
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor, zaburzenia wydzielania żółci,
- oponiak lub oponiak w wywiadzie,

- występowanie w przeszłości lub obecnie nowotworów wątroby,
- silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.8),
- pierwszy lub kolejny napad porfirii (wszystkich 3 rodzajów, szczególnie porfirii nabytej),
- występowanie obecnie lub w przeszłości guzów zależnych od hormonów, takich jak nowotwory piersi lub macicy,
- ciężkie zaburzenia metabolizmu lipidów,
- występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią,
- ciężkie zaburzenia czuciowe, np. zaburzenia widzenia lub słuchu,
- zaburzenia motoryczne (szczególnie niedowład),
- zwiększenie częstości napadów padaczki,
- ciężka depresja,
- nasilenie otosklerozy podczas ostatniej ciąży,
- brak krwawienia miesięczkowego o nieustalonej etiologii,
- przerost śluzówki macicy,
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii,
- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazanie może stanowić również obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej lub żyłnej (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Belara jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprawirem i rytonawir i dazabuwirem, lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprawir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, związanych ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem i liczbą wypalanych papierosów, przy czym jest szczególnie zaznaczone u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, palące papierosy, powinny stosować inne metody antykoncepcji.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka występowania różnych ciężkich chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu lub nowotwory wątroby. Chorobowość i śmiertelność zwiększa się wyraźnie w przypadku obecności innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość i cukrzyca.

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Belara.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Belara.

Choroba zakrzepowo-zatorowa i inne choroby naczyniowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Zaburzenia te występują

rzadko. U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

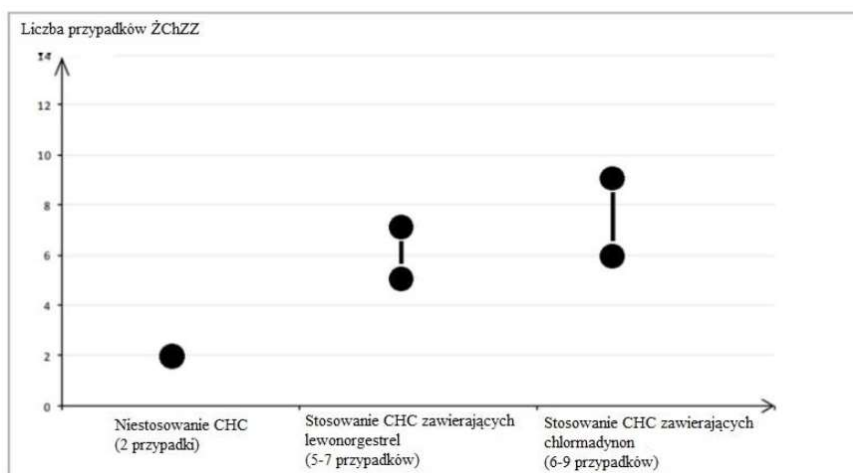
Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (CHC) zwiększa ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające chlormadynon z etynyloestradiolem, takie jak Belara, mogą wiązać się z 1,25-krotnie zwiększonym ryzykiem w porównaniu z lewonorgestrelem. Decyzję o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej należy podjąć wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Chociaż ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują małe dawki złożonych środków antykoncepcyjnych (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się, że na 10 000 kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające chlormadynon, u od 6 do 9 kobiet rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w ciągu jednego roku; w porównaniu do około 6¹ kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

Liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) na 10 000 kobiet w ciągu roku



¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w ciągu roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Belara jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Belara nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Belara jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz tocień rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

Objawy zawału mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u

kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*, HPV). Tym niemniej trwają spory dotyczące wpływu czynników dodatkowych (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian (patrz także „Badanie lekarskie”).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka sutka (ang. *Relative Risk*, RR = 1,24). To zwiększone ryzyko maleje w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ rak sutka występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec ryzyka wystąpienia raka sutka w ciągu całego życia.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu łagodnych i jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków w obrębie jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego, nieustępującego bólu brzucha, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej, u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę guz wątroby i przerwać stosowanie produktu leczniczego Belara.

Oponiak:

Notowano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem octanu chlormadynonu, zwłaszcza w dużych dawkach i przez dłuższy czas (kilka lat). Należy kontrolować, czy u pacjentek nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy oponiaków, zgodnie z praktyką kliniczną. Jeśli u pacjentki zostanie rozpoznany oponiak, wszelkie leczenie zawierające octan chlormadynonu, należy przerwać, jako środek zapobiegawczy.

Istnieją dowody, że ryzyko wystąpienia oponiaka może się zmniejszyć po przerwaniu leczenia octanem chlormadynonu.

Inne choroby

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

U wielu kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko ma to znaczenie kliniczne. Do tej pory nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a klinicznie objawowym nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Belara rozwinie się istotne klinicznie nadciśnienie tętnicze, produkt należy odstawić i przystąpić do leczenia nadciśnienia. Można powrócić do stosowania produktu leczniczego Belara, gdy terapia przeciwnadciśnieniowa doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

U kobiet, u których występowała opryszczka ciężarnych, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wywołać jej nawrót.

Kobiety z hipertriglicydemią lub z wywiadem wskazującym na występowanie takich zaburzeń w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku ostrych lub

przewlekłych zaburzeń czynności wątroby stosowanie produktu należy przerwać do momentu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczkę związanej z zastojem żółci, która występowała w czasie przebytej ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmieniać oporność obwodową na insulinę oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji w trakcie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Niezbyt często może wystąpić ostuda na skórze, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do występowania tego typu zmian powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Środki ostrożności

Stosowanie estrogenów lub skojarzenia estrogenu z progestagenem może mieć negatywny wpływ na pewne choroby i (lub) stany. Wymagany jest szczególny nadzór kliniczny w przypadku:

- padaczki,
- stwardnienia rozsianego,
- tężyczki,
- migreny (patrz także punkt 4.3),
- astmy,
- niewydolności serca lub nerek,
- płasawicy mniejszej,
- cukrzycy (patrz także punkt 4.3),
- zaburzeń wątroby (patrz także punkt 4.3),
- dyslipoproteinemii (patrz także punkt 4.3),
- chorób autoimmunologicznych (w tym tocznia rumieniowatego układowego),
- otyłości,
- nadciśnienia tętniczego (patrz także punkt 4.3),
- endometriozy,
- żylakowatości,
- zapalenia żył (patrz także punkt 4.3),
- zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz także punkt 4.3),
- mastopatii,
- mięśniaków macicy,
- opryszczki ciężarnych,
- depresji,
- przewlekłej zapalnej choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; patrz także punkt 4.8).

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Belara należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4).

Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Belara w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych może dojść w przypadku pominięcia tabletki powlekanej (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”) lub wystąpienia wymiotów lub zaburzeń jelitowych, w tym biegunki, bądź też podczas długotrwałego, równoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5) oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, występowania zaburzeń metabolicznych.

Wpływ na kontrolę cyklu miesięczkowego

Krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe

Podczas stosowania wszystkich hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie w trakcie cyklu (krwawienie lub plamienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego wykonanie badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek krwawienia tego typu należy rozważyć dopiero po okresie adaptacyjnym, który powinien wynosić około 3 cykli. W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach podczas stosowania produktu leczniczego Belara, należy wykonać odpowiednie badania w celu wykluczenia ciąży lub zaburzeń organicznych. Jeżeli wykluczono te stany, można kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Belara lub zamienić ten produkt na inny środek antykoncepcyjny.

Krwawienie międzymiesiączkowe może świadczyć o zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”, „Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki”, oraz punkt 4.5).

Brak krwawienia z odstawienia

Po 21 dniach przyjmowania produktu zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. W pojedynczych przypadkach, a szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tabletek, krwawienie z odstawienia może nie wystąpić, jednakże nie musi to być objawem zmniejszenia skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie z odstawienia nie wstępuje po jednym cyklu stosowania tabletek, podczas którego nie pominięto żadnej tabletki powlekanej, przerwa w przyjmowaniu tabletek nie była dłuższa niż 7 dni, nie stosowano jednocześnie innych leków i nie występowały wymioty lub biegunka, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo ciąży u pacjentki i przyjmowanie produktu leczniczego Belara można kontynuować. Jednak, jeżeli zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Belara nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, przed kontynuacją hormonalnej antykoncepcji należy wykluczyć ciążę.

Podczas stosowania produktu leczniczego Belara nie należy przyjmować produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5.).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę (w postaci laktozy jednowodnej).

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać ze odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Belara muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Belara można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Belara

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, barbeksaklon, fenytoina, prymidon, modafinil, ryfampicyna, ryfabutyna oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykabazepina, topiramid i produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Niżej wymienione produkty lecznicze i (lub) substancje czynne mogą zmniejszać stężenie etynyloestradiolu w surowicy poprzez nasilenie perystaltyki przewodu pokarmowego lub upośledzenie wchłaniania:

Metoklopramid, węgiel aktywowany.

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być klinicznie istotny w niektórych przypadkach.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Następujące produkty lecznicze i (lub) substancje czynne mogą zwiększać stężenie etynyloestradiolu w surowicy:

- substancje czynne, które hamują sprzężanie etynyloestradiolu z kwasem siarkowym w ścianach jelita, np. kwas askorbinowy lub paracetamol,
- atorwastatyna (zwiększenie AUC etynyloestradiolu o 20%),
- substancje czynne hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

Wpływ produktu leczniczego Belara na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą albo zwiększyć się, albo zmniejszyć.

- Poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne hydroksylowane benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i prednizolon.
- Poprzez indukcję glukuronizacji w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy, np. lamotryginy, klofibratu, paracetamolu, morfiny i lorazepamu.

Zapotrzebowanie na insulinę oraz doustne leki przeciwcukrzycowe może być zmienione, ze względu na wpływ na tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

Informacja ta może dotyczyć także leków stosowanych ostatnio.

Należy się zapoznać z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) przepisanej leku w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji z produktem leczniczym Belara.

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Belara jest przeciwwskazane w ciąży. Przed zastosowaniem produktu należy wykluczyć ciążę. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Belara, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Wyniki rozległych badań epidemiologicznych nie wskazują na działanie teratogenne lub na toksyczny wpływ na płód w razie przypadkowego jednoczesnego przyjmowania estrogenów w skojarzeniu z innymi progestagenami w dawkach zbliżonych do tych, które zawarte są w produkcie leczniczym Belara. Pomimo, że badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3), dane kliniczne uzyskane od ponad 330 kobiet narażonych na chlormadynonu octan w okresie ciąży nie wskazują na toksyczny wpływ na płód.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Belara należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Estrogeny mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego i wpływać na dziecko. W związku z tym nie należy stosować produktu leczniczego Belara w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy złożone hormonalne leki antykoncepcyjne wywierają negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a) Badania kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego Belara wykazały, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>20%) były krwawienia śródcykliczne, plamienie, ból głowy i uczucie dyskomfortu w piersiach. Nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego stosowania produktu leczniczego Belara.
- b) W badaniach klinicznych z udziałem 1629 kobiet obserwowano następujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Belara.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA 17.1)	Częstość występowania działania niepożądanego					
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 to <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 to <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 to <1/1 000)	Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza pochwy	Zapalenie pochwy i sromu		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i			Gruczolakowłókniaki w piersi			

polipy)						
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek (w tym skórne reakcje alergiczne)			Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmiany lipidów we krwi w tym hipertrójglicerydemia	Zwiększone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój, nerwowość, drażliwość	Zmniejszenie libido			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, migrena (i (lub) nasilenie migreny)				
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Zapalenie spojówek, nietolerancja soczewek kontaktowych		
Zaburzenia ucha i błędnika				Nagła utrata słuchu, szum w uszach		
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapaść sercowo-naczyniowa, żylaki, zakrzepica żył, żylna choroba zakrzepowozatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe (ATE) ²		
Zaburzenia	Nudności	Wymioty	Ból brzucha,			

² Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

żołądka i jelit			wzdęcia, biegunka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Zaburzenia pigmentacji, ostuda, łysienie, suchość skóry, nadmierna potliwość	Pokrzywka, wyprysk, rumień, świąd, nasilenie łuszczycy, nadmierne owłosienie	Rumień guzowaty	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Uczucie ciężkości	Ból pleców, zaburzenia mięśni			
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Wydzielina z pochwy, bolesne miesiączko- wanie, brak miesiączki	Ból w podbrzuszu	Mlekokot,	Powiększenie piersi, krwotok miesiączkowy , zespół napięcia przedmiesiącz- kowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk, zwiększenie masy ciała				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego				

Dodatkowo po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z substancjami czynnymi, etynyloestradiolem i octanem chlormadynonu: astenia i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioworuchowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym zawierających 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu, zgłaszano również następujące działania niepożądane:

- U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.
- W niektórych badaniach dotyczących długotrwałego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń w obrębie dróg żółciowych.
- W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie łagodnych, oraz, znacznie rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej; w pojedynczych przypadkach prowadziły one do zagrażającego życiu krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.4).
- Nasilenie przewlekłych zapalnych chorób jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, patrz także punkt 4.4).

Odnosnie innych poważnych działań niepożądanych, jak nowotwory szyjki macicy lub piersi, patrz punkt 4.4.

Interakcje

Krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy, szczególnie u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum, należy zastosować leczenie objawowe. W rzadkich przypadkach może być konieczna kontrola równowagi wodno-elektrolitowej, a także czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny i estrogeny, produkt złożony. Kod ATC: G03AA15

Mechanizm działania

Stosowanie produktu leczniczego Belara w sposób ciągły przez 21 dni prowadzi do zahamowania wydzielania FSH i LH w przysadce mózgowej i w związku z tym, zahamowania owulacji. Dochodzi do zmian w proliferacji i czynności wydzielniczej endometrium. Ulega zmianie konsystencja śluzu szyjki macicy. Zapobiega to migracji plemników poprzez kanał szyjki macicy oraz zmienia ich ruchliwość.

Najmniejsza dobową dawką chlormadynonu octanu, konieczna do całkowitego zahamowania owulacji wynosi 1,7 mg. Dawka powodująca całkowitą transformację śluzówki macicy wynosi 25 mg na cykl.

Chlormadynonu octan jest progestagenem antyandrogenowym. Jego działanie oparte jest na zdolności do wypierania androgenów z ich miejsc receptorowych.

Skuteczność kliniczna

W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych z udziałem 1655 kobiet, w których przez ponad 22 000 cykli oceniano stosowanie produktu leczniczego Belara, wystąpiło 12 przypadków ciąży. U 7 kobiet w okresie poczęcia wystąpiły błędy w przyjmowaniu tabletek, choroby towarzyszące, które powodowały nudności i wymioty lub pacjentki stosowały jednocześnie leki, które powodują zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Rodzaj stosowania	Liczba ciąż	Wskaźnik Pearl	95% przedział ufności
Zwykłe stosowanie	12	0,698	[0,389; 1,183]
Idealne stosowanie	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlormadynonu octan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym chlormadynonu octan wchłania się szybko i prawie całkowicie. Biodostępność układowa chlormadynonu octanu jest duża, ponieważ nie podlega on metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 1-2 godzinach.

Dystrybucja

Chlormadynonu octan wiąże się z białkami osocza ludzkiego, w szczególności z albuminami, w ponad 95%. Chlormadynonu octan nie wykazuje powinowactwa do globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Chlormadynonu octan jest magazynowany głównie w tkance tłuszczowej.

Metabolizm

W wyniku różnego typu procesów redukcji i oksydacji oraz koniugacji do glukuronidów i siarczanów powstaje wiele różnych metabolitów. Głównymi metabolitami występującymi w osoczu ludzkim są 3 α - i 3 β -hydroksychlormadynonu octan, których biologiczne okresy półtrwania nie różnią się znacząco od okresu półtrwania niemetalizowanego chlormadynonu octanu. 3-hydroksymetabolit wykazuje podobne działanie antyandrogenowe, jak chlormadynonu octan. Metabolity występują w postaci koniugatów głównie w moczu. Po rozkładzie enzymatycznym głównym metabolitem jest 2 α -hydroksychlormadynonu octan, a także 3-hydroksymetabolity i dihydroksymetabolity.

Eliminacja

Okres półtrwania wydalania chlormadynonu octanu z osocza wynosi około 34 godzin (po podaniu pojedynczej dawki) oraz średnio 36-39 godzin (po podaniu dawek wielokrotnych). Po podaniu doustnym chlormadynonu octan oraz jego metabolity wydalone są przez nerki i z kałem w prawie równych ilościach.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol wchłania się szybko i całkowicie a średnie stężenie w osoczu osiągane jest po 1,5 godziny. W wyniku sprzęgania, przed przedostaniem się do krążenia ogólnego oraz metabolizmu pierwszego przejścia, biodostępność bezwzględna etynyloestradiolu wynosi około 40% i wykazuje znaczne różnice międzyosobnicze (20-65%).

Dystrybucja

Dane dotyczące stężenia etynyloestradiolu w osoczu podawane w literaturze znacznie się od siebie różnią. Etynyloestradiol jest w 98 % związany z białkami osocza, prawie całkowicie z albuminami.

Metabolizm

Tak jak naturalne estrogeny, etynyloestradiol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego (z udziałem cytochromu P-450). Głównym metabolitem jest 2-hydroksyetynyloestradiol, który podlega metabolizmowi do dalszych metabolitów i koniugatów. Etynyloestradiol przed przedostaniem się do krążenia ogólnego podlega sprzęganiu zarówno w śluzówce jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Glukuronidy obecne są głównie w moczu, a w żółci i osoczu stwierdza się głównie siarczany.

Wydalanie

Średni okres półtrwania etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 12-14 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany przez nerki i z kałem w stosunku 2:3. Siarczan etynyloestradiolu jest wydzielany do żółci po hydrolizie przez bakterie jelitowe i podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Ze względu na znaczne różnice między gatunkami zwierząt doświadczalnych i człowiekiem, wyniki badań estrogenów u zwierząt jedynie w ograniczonym stopniu można odnieść do stosowania estrogenów u ludzi. U zwierząt doświadczalnych, etynyloestradiol, syntetyczny estrogen, który jest częstym składnikiem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, powodował obumieranie zarodków już we względnie małych dawkach; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej. Działania te były specyficzne dla gatunku.

Chlormadynonu octan powodował obumieranie zarodków u królików, szczurów i myszy. Działanie teratogenne obserwowano również u królików po zastosowaniu dawek embriotoksycznych a u myszy już po zastosowaniu najniższych badanych dawek (1 mg/kg m.c./dobę). Znaczenie tych spostrzeżeń dla człowieka nie jest jasne.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
powidon K-30
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza (typ 2910)
laktoza jednowodna
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
makrogol 6000
glikol propylenowy
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Belara 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry Aluminium//PVC/PVDC. Blistry pakowane są w pudełko kartonowe.

Wielkości opakowań:

1x21 tabletek powlekanych

3x21 tabletek powlekanych

6x21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21993

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.06.2024 r.