

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

Belara

2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg chlórمدínium-acetátu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 69,5 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhle svetloružové filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Belara je indikovaná dospelým. Belara je indikovaná až po prvom menštruačnom cykle.

Liečba stredne ťažkého papulo-pustulózneho akné u žien, u ktorých je indikovaná hormonálna antikoncepcia s chlórمدínium-acetátom/etinylestradiolom.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Belara sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Belary porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna filmom obalená tableta denne sa musí užiť vždy v rovnakom čase (najlepšie večer) počas 21 za sebou nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7-dňová prestávka, počas ktorej sa tablety neužívajú. Druhý až štvrtý deň po užití poslednej tablety sa má objaviť menštruácii podobné krvácanie z vysadenia. Po 7-dňovom období bez užívania tabliet sa má pokračovať užívaním tabliet z ďalšieho balenia Belary bez ohľadu na to, či krvácanie skončilo alebo ešte pokračuje.

Tableta sa má vytlačiť z blistra podľa označenia príslušného dňa v týždni a má sa prehltnúť celá, v prípade potreby s malým množstvom tekutiny. V každodennom užívaní tabliet sa pokračuje v smere šípky.

#### Začiatok užívania filmom obalených tabliet

*Bez predošlého užívania hormonálnej antikoncepcie (v priebehu posledného menštruačného cyklu)*

Prvá filmom obalená tableta sa má užiť v prvý deň prirodzeného menštruačného cyklu ženy, tzn. v prvý deň menštruačného krvácania nasledujúcej menštruácie. Ak sa prvá filmom obalená tableta užíje v prvý deň menštruácie, účinok antikoncepcie začína v prvý deň jej užitia a pretrváva aj počas 7-dňovej prestávky bez užívania tabliet.

Prvú tabletu možno užiť aj v 2. až 5. deň menštruácie bez ohľadu na to, či krvácanie skončilo alebo nie. V tomto prípade sa musia počas prvých 7 dní užívania tabliet použiť doplnkové mechanické metódy antikoncepcie.

Ak menštruácia začne o viac ako 5 dní skôr, ženu je potrebné poučiť, aby počkala až do začiatku ďalšej menštruácie pred tým, ako začne užívať Belaru.

#### Prechod z inej hormonálnej antikoncepcie na Belaru

*Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie:*

Žena má začať užívať Belaru v deň nasledujúci po obvyklej prestávke v užívaní tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet predošlej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.

*Prechod z tabliet, ktoré obsahujú iba gestagén (minitableta)*

Prvú tabletu Belary má žena užiť nasledujúci deň po ukončení užívania lieku obsahujúceho len gestagén. Počas prvých 7 dní sa musia používať doplnkové mechanické antikoncepcné prostriedky.

*Prechod z injekčnej hormonálnej antikoncepcie alebo implantátu*

Užívanie Belary možno začať v deň, keď bol odstránený implantát alebo v deň, v ktorý bola pôvodne plánovaná injekcia. Doplnkové mechanické antikoncepcné prostriedky sa musia používať počas prvých 7 dní.

*Po umelom alebo po spontánnom prerušení tehotenstva v prvom trimestri*

Po umelom alebo po spontánnom prerušení tehotenstva v prvom trimestri sa užívanie Belary môže začať okamžite. V takom prípade nie sú potrebné doplnkové antikoncepcné prostriedky.

*Po pôrode alebo po spontánnom alebo umelom potrate v druhom trimestri*

Žena, ktorá nedojčí, môže začať s užívaním Belary 21 až 28 dní po pôrode. V takom prípade nie sú potrebné doplnkové mechanické antikoncepcné prostriedky.

Ak sa Belara začne užívať neskôr ako v 28. deň po pôrode, doplnkové mechanické antikoncepcné prostriedky sú nevyhnutné počas prvých 7 dní.

Ak už žena mala pohlavný styk, musí byť pred začiatkom užívania antikoncepcie vylúčené tehotenstvo alebo musí žena počkať do začiatku ďalšej menštruácie.

*Dojčenie (pozri časť 4.6)*

*Po ukončení užívania Belary*

Po ukončení užívania Belary sa môže aktuálny cyklus predĺžiť asi o 1 týždeň.

U žien, ktoré trpia stredne ťažkým papulo-pustulóznym akné, nemožno vylúčiť návrat symptómov akné po ukončení užívania Belary. V takom prípade sa má zvážiť alternatívna liečba akné.

### Nepravidelné užívanie tabliet

Ak žena zabudne užiť tabletu, ale užije ju **do 12 hodín**, nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia. Má sa pokračovať v užívaní tabliet ako obvykle.

Ak sa užitie tablety oneskorí **o viac ako 12 hodín**, antikoncepčný účinok môže byť znížený.

Zvládnutie vynechania tabliet sa má riadiť dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na viac ako 7 dní
2. 7 dní neprerušeneho užívania tabliet je potrebných na to, aby sa dosiahla adekvátne supresia hypotalamo-hypofýzo-ovariálnej osi.

Posledná zabudnutá tableta sa má užiť okamžite, aj vtedy, ak to znamená užitie dvoch tabliet v rovnakom čase. Ďalšie tablety sa majú užívať ako obvykle. Počas nasledujúcich 7 dní sa má navyše používať ďalšia mechanická metóda antikoncepcie (napr. kondóm). Ak sa tablety vynechali v prvom týždni cyklu a pohlavný styk sa uskutočnil počas 7 dní pred vynechaním tabliet (vrátane prestávky v užívaní), má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechá, a čím bližšie sú k pravidelnej prestávke v užívaní, tým vyššie je riziko gravidity.

Ak súčasné balenie obsahuje menej ako sedem tabliet, ďalšie balenie Belary sa má začať užívať ihneď po skončení užívania tohto balenia, t.j. medzi jednotlivými baleniami lieku nemá byť 7-dňová prestávka v užívaní tabliet. Obvyklé krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne neobjaví skôr, ako sa doužíva druhé balenie; často sa však počas užívania tabliet môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Ak sa neobjaví krvácanie z vysadenia po ukončení užívania druhého balenia, má sa vykonať test na graviditu.

### Pokyny v prípade vracania alebo hnačky

Ak dôjde v priebehu 4 hodín po užití tablety k vracaniu alebo sa objaví ťažká hnačka, absorpcia liečiv môže byť neúplná a nie je ďalej zaručená spoľahlivá antikoncepcia. V takom prípade sa majú dodržiavať pokyny z časti „Nepravidelné užívanie tabliet“ (pozri vyššie). Užívanie Belary má pokračovať.

### Odporúčania pre ženy, ktoré si želajú antikoncepciu a zároveň majú stredne ťažké papulo-pustulózne akné

Liečba akné sa má manažovať v úzkej spolupráci s dermatológom, pretože Belara nie je liekom prvej voľby pri liečbe akné a je indikovaná len ženám, ktoré si želajú antikoncepciu a u ktorých sa bezpečnosť užívania lieku starostlivo vyhodnotila. U žien so stredne ťažkým papulo-pustulóznym akné možno zlepšenie príznakov akné očakávať po 2 až 3 týždňoch od začiatku užívania Belary. Ak sa účinok nespozoruje po 3 cykloch liečby, má sa zvážiť alternatívna liečba akné. Maximálna dĺžka trvania liečby v klinických štúdiách bola 12 mesiacov (pozri časť 5.1). Ženy majú byť informované o možnom znovuobjavení príznakov akné po ukončení liečby.

### **Ako oddialiť krvácanie z vysadenia**

Pre oddialenie menštruácie má žena pokračovať v užívaní ďalšieho balenia Belary bez 7-dňovej prestávky v užívaní tabliet. Oddialenie môže pokračovať podľa potreby až do ukončenia užívania druhého balenia lieku. V priebehu tohto oddialenia sa môže u ženy objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. V pravidelnom užívaní Belary sa má potom pokračovať po obvyklej 7-dňovej prestávke v užívaní.

Pre posunutie menštruácie na iný deň v týždni, ako bola žena doteraz zvyknutá, sa môže žene odporučiť, aby skrátila blížiacu sa prestávku v užívaní tabliet, o toľko dní o koľko si praje. Čím kratšia je prestávka v užívaní, tým vyššie je riziko, že sa u ženy neobjaví krvácanie z vysadenia, avšak objaví

sa medzimenštruálne krvácanie a špinenie v priebehu užívania nasledujúceho balenia (rovnako, ako pri oddialení menštruácie).

### 4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Užívanie Belary sa má okamžite ukončiť, ak sa počas užívania objaví akýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC - aktivovaný proteín C (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
  - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
  - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
  - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
  - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
  - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
  - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
    - *diabetes mellitus* s cievnyimi symptómami,
    - závažná hypertenzia,
    - závažná dyslipoproteínémia.
- Strata kontroly nad *diabetes mellitus*
- Nekontrolovaná hypertenzia alebo významné zvýšenie krvného tlaku (hodnoty trvalo presahujúce 140/90 mmHg).
- Hepatitída, žltáčka, poruchy pečeneových funkcií do obdobia návratu úrovni pečeneových funkcií do normálu.
- Generalizovaný pruritus, cholestáza, predovšetkým počas predchádzajúceho tehotenstva alebo estrogénovej terapie.
- Dubin-Johnsonov syndróm, Rotorov syndróm, poruchy toku žlče.
- Meningióm alebo meningióm v anamnéze.
- Prítomnosť pečeneových tumorov alebo ich výskyt v anamnéze.
- Závažná bolesť v epigastriu, zväčšenie pečene alebo symptómy intraabdominálneho krvácania (pozri časť 4.8).
- Prvý alebo opakovaný výskyt porfýrie (všetkých troch foriem, predovšetkým získanej porfýrie).
- Prítomnosť malígnych hormón-senzitívnych tumorov, napr. prsníka alebo maternice, alebo ich výskyt v anamnéze.
- Závažné poruchy lipidového metabolizmu.
- Pankreatitída alebo jej výskyt v anamnéze, pokiaľ sú spojené s ťažkou hypertriglyceridémiou.
- Migréna s aurou v akomkoľvek veku alebo migréna bez aury vo veku viac ako 35 rokov.

- Akútne poruchy vnímania, napr. vizuálne alebo sluchové poruchy.
- Motorické poruchy (najmä parézy).
- Zvýšenie počtu záchvatov epilepsie.
- Ťažká depresia.
- Otokleróza zhoršujúca sa v predchádzajúcich graviditách.
- Neobjasnená amenorea.
- Hyperplázia endometria.
- Neobjasnené krvácanie z genitálií.
- Menej ako 6 týždňov po pôrode, ak žena dojčí.
- Menej ako 21 dní po pôrode u žien, ktoré nedojčia, ale majú rizikový faktor pre venotromboembolizmus.
- Vek viac ako 35 rokov, pokiaľ žena fajčí 15 alebo viac cigariet denne.
- Systémový lupus erythematosus s pozitívnymi alebo neznámymi antifosfolipidovými protilátkami.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Jeden závažný rizikový faktor alebo viaceré rizikové faktory venózne alebo arteriálnej trombózy môžu predstavovať kontraindikáciu (pozri časť 4.4).

Belara je kontraindikovaná na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Belary sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Belary.

Fajčenie zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC). Toto riziko sa zvyšuje s rastúcim vekom a konzumáciou cigariet a je veľmi výrazné u žien nad 35 rokov. Ženy vo veku nad 35 rokov, ktoré fajčia, majú používať iné antikoncepčné metódy.

Užívanie CHC je spojené so zvýšeným rizikom rôznych závažných ochorení, ako je infarkt myokardu, tromboembolizmus, mozgovocievna príhoda alebo pečeneňové neoplazmy. Ostatné rizikové faktory, ako je hypertenzia, hyperlipidémia, obezita a diabetes zreteľne zvyšujú riziko morbidít a mortality.

##### Tromboembolické a iné vaskulárne ochorenia

Výsledky epidemiologických štúdií preukazujú súvis medzi užívaním hormonálnej antikoncepcie a zvýšeným rizikom venózných alebo arteriálnych tromboembolických ochorení, napr. infarkt myokardu, mozgovocievna príhoda, hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia. Tieto udalosti sú zriedkavé.

Extrémne zriedkavo bol hlásený výskyt trombózy u používateľiek CHC v iných krvných cievach, napr. hepatálnych, mezenterických, renálnych alebo retinálnych vénach a artériách.

##### **Riziko vzniku venózne trombózie (VTE)**

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne trombózie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú**

**levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Dosiaľ nie je známe, aké je riziko s Belarou v porovnaní s liekmi s nižším rizikom. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízkodávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6<sup>1</sup> žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

**Dosiaľ nie je známe, aké je riziko CHC obsahujúcej chlórمدادín v porovnaní s rizikom CHC obsahujúcich levonorgestrel.**

Počet výskytov VTE za rok pri nízkodávkových CHC je nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### **Rizikové faktory pre vznik VTE**

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Belara je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie ako súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

<sup>1</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku CHC obsahujúcej levonorgestrel oproti približne 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

**Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred

panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  Poznámka: dočasná imobilizácia, vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Belary nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (pre informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### **Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)**

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napr. „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nespecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napr. infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorých končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### **Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)**

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### **Rizikové faktory pre vznik ATE**

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Belara je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov pre vznik ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### **Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### **Príznaky ATE**

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,



- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Užívateľky CHC musia byť informované o tom, že v prípade výskytu možných príznakov trombózy musia vyhľadať lekára a informovať ho o užívaní CHC. Pri podozrení alebo potvrdení trombózy sa musí užívanie Belary ukončiť.

### *Tumory*

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie je rizikovým faktorom pre rozvoj rakoviny krčka maternice u žien, ktoré sú infikované ľudským papiloma vírusom (human papilloma virus, HPV). Doposiaľ však stále nie je objasnené, do akej miery je tento nález ovplyvnený inými činiteľmi (napr. rozdielmi v počte sexuálnych partnerov alebo používaním mechanických antikoncepčných metód) (pozri tiež časť „Lekárske vyšetrenie“).

Meta-analýza 54 epidemiologických štúdií zaznamenala mierne zvýšenie relatívneho rizika (RR = 1,24) rakoviny prsníka u žien súčasne užívajúcich COC. V priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC sa toto zvýšené riziko postupne vracia na úroveň základného rizika súvisiaceho s vekom. Pretože rakovina prsníka je zriedkavá u žien mladších ako 40 rokov, zvýšený počet diagnóz rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC v súčasnosti alebo v blízkej minulosti je malý s ohľadom na celkové riziko rakoviny prsníka.

V priebehu užívania hormonálnej antikoncepcie boli v zriedkavých prípadoch hlásené benígne a v ešte menej prípadoch, malígne tumory pečene. V ojedinelých prípadoch tumory viedli k život ohrozujúcemu vnútrob brušnému krvácaniu. V prípade závažnej bolesti brucha, ktorá spontánne neodznieva, hepatomegálie alebo pri príznakoch vnútrob brušného krvácania sa musí vziať do úvahy možnosť vzniku tumoru pečene a užívanie Belary sa musí ukončiť.

### *Meningióm:*

Výskyt meningiómov (jednotlivých a mnohopočetných) bol hlásený v súvislosti s užívaním chlórمدínium-acetátu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní (niekoľko mesiacov až rokov). Pacientky majú byť sledované kvôli prejavom a príznakom meningiómov v súlade s klinickou praxou. Ak je u pacientky diagnostikovaný meningióm, akákoľvek liečba obsahujúca chlórمدínium-acetát musí byť preventívne ukončená.

Existujú určité dôkazy, že riziko meningiómu sa môže znížiť po ukončení liečby chlórمدínium-acetátom.

### *Ostatné ochorenia*

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Mnohé ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu mali mierne zvýšenie krvného tlaku, ale klinicky významný vzostup je zriedkavý. Spojenie medzi užívaním hormonálnej antikoncepcie a klinicky manifestnou hypertenziou sa doteraz nepotvrdilo. Ak sa v priebehu užívania Belary rozvinie klinicky významné zvýšenie krvného tlaku, má sa ukončiť užívanie lieku a liečiť hypertenzia. Užívanie Belary sa môže znova obnoviť po návrate hodnôt krvného tlaku do normálu antihypertenznou terapiou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

U žien s *herpes gestationis* v anamnéze môže v priebehu užívania CHC dôjsť k jeho opätovnému výskytu.

U žien s hypertriglyceridémiou v anamnéze alebo pri jej výskyte v rodinnej anamnéze je v priebehu užívania CHC zvýšené riziko pankreatitídy. Akútne alebo chronické poruchy pečenejších funkcií si môžu vyžadovať ukončenie užívania CHC do času, keď sa hodnoty pečenejších funkcií vrátia do normálu. Opätovný výskyt cholestatickej žltacky, ktorá sa po prvýkrát objavila v priebehu gravidity alebo predchádzajúceho užívania pohlavných hormónov, vyžaduje ukončenie užívania CHC.

CHC môže ovplyvňovať periférnu inzulínovú rezistenciu alebo glukózovú toleranciu. Preto majú byť diabeticky počas užívania hormonálnej antikoncepcie starostlivo sledované.

Menej často sa môže objaviť chloazma, najmä u žien s *chloasma gravidarum* v anamnéze. Ženy s tendenciou k rozvoju chloazmy sa počas užívania hormonálnej antikoncepcie majú vyhýbať slnečnému a ultrafialovému žiareniu.

### Osobitné opatrenia

Užívanie estrogénu alebo kombinácie estrogén-gestagén môže mať negatívny účinok na určité ochorenia/stavy. Zvláštny lekárske dohľad je potrebný v prípadoch:

- epilepsie,
- *sclerosis multiplex*,
- tetanie,
- migrény (pozri tiež časť 4.3),
- astmy,
- kardiálnej alebo renálnej insuficiencie,
- *chorey minor*,
- *diabetes mellitus* (pozri tiež časť 4.3),
- ochorenie pečene (pozri tiež časť 4.3),
- dyslipoproteinémie (pozri tiež časť 4.3),
- autoimunitných ochorení (vrátane systémového *lupus erythematosus*),
- obezity,
- hypertenzie (pozri tiež časť 4.3),
- endometriózy,
- varixov,
- flebitídy (pozri tiež časť 4.3),
- porúch zrážanlivosti krvi (pozri tiež časť 4.3),
- mastopatie,
- myómov maternice,
- *herpes gestationis*,
- depresie,
- chronického zápalového ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída) (pozri tiež časť 4.8),
- miernej alebo závažnej nemigrenózne bolesti hlavy,
- ochorenia žlčníka,
- cholestázy v anamnéze,
- menej než 21 dní po pôrode, ak žena nedojčí a nemá rizikové faktory pre rozvoj tromboembolizmu,
- 21 až 42 dní po pôrode, ak žena nedojčí.

### Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Belary sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4).

Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze, vrátane rizika používania Belary v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

#### Súčasná liečba stredne ťažkého stupňa papulo-pustulóznei formy akné

Liečba akné Belarou je prísne vymedzená len pre ženy vyžadujúce antikoncepciu, u ktorých sa vhodnosť užívania tohto lieku starostlivo zvažila (pozri časť „Lekárske vyšetrenie“).

#### Zníženie účinnosti

Vynechanie tablety (pozri časť „Nepravidelné užívanie tabliet“), vracanie alebo črevné poruchy, vrátane hnačky, dlhodobé súbežné užívanie určitých liekov (pozri časť 4.5) alebo vo veľmi zriedkavých prípadoch metabolické poruchy môžu znížiť antikoncepčný účinok.

#### Vplyv na kontrolu cyklu

##### *Nepravidelné krvácanie a špinenie*

Všetky hormonálne antikoncepcie môžu vyvolať nepravidelné vaginálne krvácanie (medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie), predovšetkým v priebehu prvých cyklov užívania. Preto sa má medicínske vyšetrenie nepravidelného cyklu vykonať až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak počas užívania Belary nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, má sa urobiť vyšetrenie na vylúčenie tehotenstva alebo poruchy orgánov. Po vylúčení tehotenstva a porúch orgánov je možné pokračovať s Belarou alebo zmeniť antikoncepciu.

Krvácanie počas cyklu môže poukazovať na zoslabenie antikoncepčného účinku (pozri časti „Nepravidelné užívanie tabliet“, „Odporúčania v prípade vracania alebo hnačky“ a časť 4.5).

##### *Absencia krvácania z vysadenia*

Po 21-dňovom užívaní tabliet sa obvykle objavuje krvácanie z vysadenia. Príležitostne, a predovšetkým v prvých mesiacoch užívania, sa krvácanie z vysadenia nemusí objaviť. To však nemusí byť indikáciou zníženého antikoncepčného účinku. Ak sa krvácanie neobjaví po jednom cykle užívania, v ktorom nebola vynechaná tableta, nebol predĺžený 7-dňový interval bez užívania tabliet, neboli súbežne užívané iné lieky a nevyskytlo sa vracanie alebo hnačky, gravidita je nepravdepodobná a užívanie Belary môže pokračovať. Ak sa Belara neužívala podľa pokynov pred prvou absenciou krvácania z vysadenia alebo sa krvácanie z vysadenia lieku nevyskytne v dvoch po sebe nasledujúcich cykloch, musí sa pred ďalším užívaním lieku vylúčiť gravidita.

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nemajú užívať súbežne s Belarou (pozri časť 4.5).

#### Pomocná látka

Tento liek obsahuje laktózu (vo forme monohydrátu laktózy).

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

##### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) sa vyskytlo signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Užívateľky Belary preto musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami. Užívanie Belary možno opätovne začať 2 týždne po skončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

##### Farmakokinetické interakcie

##### Účinky ďalších liekov na užívanie Belary

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie, poruchy cyklu a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany. Zvýšené hladiny etinylestradiolu v sére môžu viesť k zvýšeniu frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov.

##### *Krátkodobá liečba*

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepčnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežné užívanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z balenia COC, ďalšie balenie COC sa má začať užívať priamo po predchádzajúcom, pričom sa vynechá zvyčajný interval bez užívania tabliet.

##### *Dlhodobá liečba*

Ženám, dlhodobo liečeným liečivami, ktoré zvyšujú alebo znižujú sérové koncentrácie etinylestradiolu, sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

*Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, barbexaklón, fenytoín, primidón, modafinil, rifampicín, rifabutín a liečivá určené na liečbu HIV ako napríklad ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj grizeofulvín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.4).

*Nasledujúce lieky/liečivá môžu znižovať koncentráciu etinylestradiolu v sére zvýšením gastrointestinálnej motility alebo poškodením absorpcie:*

Metoklopramid, aktívne uhlie.

*Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC*

Mnoho kombinácii inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného užívania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je potrebné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne užívaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Nasledujúce lieky/liečivá môžu zvyšovať koncentráciu etinylestradiolu v sére:

- liečivá, ktoré inhibujú sulfatáciu etinylestradiolu v črevnej stene, napr. kyselina askorbová alebo paracetamol,
- atorvastatín (zvyšuje AUC etinylestradiolu o 20 %),
- liečivá, ktoré inhibujú pečenej mikrozomálne enzýmy, ako sú imidazolové antimykotiká (napr. flukonazol), indinavir alebo troleandomycín.

#### *Účinky Belary na iné lieky*

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus určitých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať alebo znižovať.

- inhibíciou pečenej mikrozomálnych enzýmov a následným vzostupom sérovej koncentrácie liečiv, ako je diazepam (a ostatné benzodiazepíny metabolizované hydroxyláciou), cyklosporín, teofylín a prednizolón,
- indukciou pečenej glukuronidácie a následnou redukciou sérových koncentrácií napr. klofibrátu, paracetamolu, morfinu a lorazepamu.

Požiadavky na inzulín alebo perorálne antidiabetiká sa môžu zmeniť kvôli ovplyvneniu glukózovej tolerancie (pozri časť 4.4).

Toto môže rovnako platiť aj pre lieky používané v poslednom čase.

Kvôli možným interakciám s Belarou treba skontrolovať aj súhrn charakteristických vlastností lieku súčasne predpísaných liekov.

#### Laboratórne testy

Užívanie antikoncepcných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipid/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Povaha a rozsah sú čiastočne závislé od charakteru a dávkovania použitých hormónov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Belara nie je indikovaná v priebehu tehotenstva. Pred začiatkom užívania lieku sa gravidita musí vylúčiť. Ak sa objaví gravidita v priebehu liečby Belarou, užívanie sa má okamžite ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie nepreukázali klinický dôkaz teratogénneho alebo fetotoxického účinku, keď sa estrogény náhodne užíli počas gravidity v kombinácii s inými gestagénmi v dávkach podobných tým obsiahnutých v Belare. Hoci pokusy na zvieratách preukázali príznaky reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3), klinické údaje o viac ako 330 exponovaných ľudských graviditách nepreukázali embryotoxický efekt chlórمدininium-acetátu.

Pri opätovnom začatí používania Belary treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2. a 4.4).

### Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená estrogénmi, ktoré môžu ovplyvniť množstvo a zloženie materského mlieka. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu vylučovať do materského mlieka a môžu pôsobiť na dieťa. Preto sa Belara nemá užívať v čase dojčenia (pozri tiež časť 4.3).

#### Fertilita

Na základe obmedzených dostupných literárnych údajov odvolávajúcich sa na použitie chlórمدadinónium-acetátu a etinylestradiolu v súvislosti s návratom fertility, endometrium sa dostáva do proliferatívneho a sekrečného štádia krátko po ukončení liečby. Zodpovedajúce údaje boli pozorované pre hrúbku endometria a hladiny pohlavných hormónov, tieto tiež navodzujú rýchly návrat k fertilita. Výsledky štúdií tiež ukazujú, že ovuláciu, ktorá sa vracia k normálu možno pozorovať u väčšiny pacientok takisto v krátkom čase.

V klinických štúdiách bolo ultrazvukom, meraním pohlavných hormónov a určením skóre cervixu preukázané u skoro všetkých dobrovoľníčok, že už v prvom cykle po ukončení užívania lieku sa funkcia ovárií, sekrecia a konzistencia cervikálneho hlienu a štruktúra a hrúbka endometria vrátila do stavu, ktorý je už vhodný pre počatie.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U kombinovanej hormonálnej antikoncepcie nie je známy nepriaznivý účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s Belarou ukázali, že najčastejšie nežiaduce účinky (>20 %) boli medzimenštruačné krvácanie, špinenie, bolesť hlavy a diskomfort prsníkov. Nepravidelné straty krvi sa obvykle znížia pri pokračovaní v užívaní Belary.

Nasledovné nežiaduce účinky po užití Belary boli hlásené v klinickej štúdii s 1 629 ženami.

Frekvencia nežiaducich účinkov / Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			vaginálna kandidóza	vulvovaginitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			fibroadenóm prsníka			Pečeňové tumory (benígne alebo malígne), rakovina krčka maternice, rakovina prsníka
Poruchy imunitného systému			precitlivosť na liek, vrátane alergických kožných reakcií			exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy			zmeny v	zvýšenie chuti do		

metabolizmu a výživy			krvných lipidoch, vrátane hypertriglyceridémie	jedla		
Psychické poruchy		depresívna nálada, nervozita, iritabilita	znížené libido			
Poruchy nervového systému		závraty, migréna (a/alebo jej zhoršenie)				
Poruchy oka		poruchy zraku		konjunktivitída, neznášateľnosť kontaktných šošoviek		
Poruchy ucha a labyrintu				náhla strata sluchu, tinnitus		
Poruchy ciev				hypertenzia, hypotenzia, kardiovaskulárny kolaps, varikózne žily, venózna tromboembólia (VTE)/arteriálna tromboembólia (ATE) (vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombózy a pľúcnej embólie)		vnútrobrušné krvácanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie	abdominálna bolesť, abdominálna distenzia, hnačka			zhoršenie chronického zápalového ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída)
Poruchy pečene a žlčových ciest						poruchy žlčových ciest
Poruchy kože a podkožného		akné	poruchy pigmentácie,	urtikária, ekzém,	<i>erythema nodosum</i>	strata vlasov*,

tkaniva			chloazma, vypadávanie vlasov, suchá koža, nadmerné potenie	erytém, pruritus, zhoršenie psoriázy, hypertrichóza		alergické dermálne/kožné reakcie/žihľavka*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		pocit tiaže v dolných končatinách	bolesť chrbta, svalové poruchy			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	vaginálny výtok, dysmenorea, amenorea	bolesti v dolnej časti brucha	galaktorea	zväčšenie prsníkov, menorágia, predmenštruačný syndróm		leukorea*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, edém, zvýšenie hmotnosti				asténia*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený krvný tlak				

\*Tieto nežiaduce reakcie spojované s liečivami, etinylestradiolom a chlórmdinónium-acetátom boli hlásené po uvedení lieku na trh s neznámou frekvenciou.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce účinky sa tiež zaznamenali pri užívaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, vrátane Belary:

- U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.
- Zvýšené riziko porúch žilových ciest bolo hlásené v niektorých štúdiách pri dlhodobom užívaní CHC.
- Po používaní hormonálnej antikoncepcie sa v zriedkavých prípadoch pozoroval vznik benígnych a ešte zriedkavejšie vznik malígnych nádorov pečene – v izolovaných prípadoch vyústili k život ohrozujúcim krvácaniam do brušnej dutiny (pozri časť 4.4).
- Zhoršenie chronického zápalového ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída; pozri tiež časť 4.4).

Pre ďalšie závažné nežiaduce účinky, ako je rakovina krčka maternice alebo prsníkov, pozri časť 4.4.

#### *Interakcie*

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie môže vyplývať z interakcií iných liečiv (induktory enzýmov) s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).



## 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o závažných toxických účinkoch v prípade predávkovania. Môžu sa vyskytnúť nasledovné symptómy: nevoľnosť, vracanie a, najmä u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Neexistuje antidotum, liečba má byť symptomatická. V zriedkavých prípadoch môže byť nevyhnutné sledovanie hladín elektrolytov, rovnováhy tekutín a pečňových funkcií.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; gestagény a estrogény, fixné kombinácie.

ATC kód: G03AA15

#### Mechanizmus účinku

Kontinuálne užívanie Belary počas 21 dní inhibuje sekréciu hypofyzárneho folikuly stimulujúceho hormónu (follitropine, FSH) a luteinizačného hormónu (lutropine, LH), čím inhibuje aj ovuláciu. Endometrium proliferuje a podlieha sekrečnej transformácii. Konzistencia cervikálneho hlienu sa mení. Toto bráni migrácii spermií cervikálnym kanálom a mení pohyblivosť spermií.

Najnižšia denná dávka chlórمدadinónium-acetátu pre úplnú inhibíciu ovulácie je 1,7 mg. Plná endometriálna transformačná dávka je 25 mg za cyklus.

Antiandrogénny účinok kombinácie etinylestradiolu a chlórمدadinónium-acetátu sa pripisuje zníženej koncentrácii androgénu v sére. Znížením SHBG (sex hormone binding globulin, globulín, na ktorý sa viaže pohlavný hormón) etinylestradiol redukuje množstvo voľného testosterónu v krvi.

Chlórمدadinónium-acetát je antiandrogénny progestogén.

Jeho účinok spočíva vo vytesnení androgénov z ich receptorov. Výsledkom je opačné pôsobenie alebo oslabenie účinku endogénnych alebo exogénnych androgénov.

Etinylestradiol tlmí produkciu mazu.

#### Klinický účinok

V klinických štúdiách, v ktorých bolo užívanie filmom obalených tabliet chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg testované počas 2 rokov, došlo u 1 655 žien pri viac ako 22 000 menštruačných cykloch k 12 tehotenstvám. U 7 tehotných žien boli v dobe počatia prítomné chyby pri užívaní, súbežné ochorenia, ktoré spôsobujú nauzeu alebo vracanie, alebo súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že znižujú antikoncepčný účinok hormonálnych antikonceptív.

Typ užívania	Počet tehotenstiev	Pearlov Index	95 % interval spoľahlivosti
Bežné užívanie	12	0,689	[0,389; 1,183]
Bezchybné užívanie	5	0,291	[0,115; 0,650]

Účinok filmom obalených tabliet chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg na stredne ťažké papulo-pustulózne akné stupňa sa hodnotil v štúdiu kontrolovanej placebom (6 cyklov liečby u 251 žien) a v štúdiu kontrolovanej komparátorom oproti 0,03 mg EE kombinovaným s 0,15 mg levonorgestrelu (12 cyklov liečby u 200 žien). Primárnou premennou účinnosti bol pomer

respondentov, t.j. pacientok, u ktorých sa medzi prvým vyšetrením a po 6. alebo 12. liečebnom cykle zistilo zníženie počtu papúl a/alebo pustúl na polovici tváre o 50 %.

Filmom obalené tablety chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg mali štatisticky významne vyššiu odpoveď pri akné oproti placebo (64,1 % oproti 43,7 %). Čo sa týka seborey, úplný ústup nastal po 6. cykloch u 41,5 % pacientok užívajúcich filmom obalené tablety chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg oproti 23,9 % pacientok užívajúcich placebo.

V porovnaní s EE/levonorgestrelom dosiahli filmom obalené tablety chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg štatisticky významne vyššiu odpoveď pri akné oproti komparátoru (59,4 % vs. 45,9 %, ITT analýza). Čo sa týka seborey, úplný ústup nastal po 12. cykloch u 80 % pacientok užívajúcich filmom obalené tablety chlórمدadinónium-acetátu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg oproti 76,2 % pacientok užívajúcich EE/levonorgestrel.

Navyše sa vykonala štúdia v porovnaní s kombináciou 0,03 mg EE/ 0,15 mg dezogestrelu. Belara aj EE/dezogestrel preukázali pozitívny účinok na symptómy akné, ale z dôvodu vysokého podielu pacientok z oboch liečebných skupín, ktoré odstúpili zo štúdie v jej priebehu, sa nemohli získať štatisticky významné výsledky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Chlórمدadinónium-acetát (CMA)*

#### Absorpcia

Pri perorálnom podaní sa CMA rýchlo a takmer úplne absorbuje. Systémová biologická dostupnosť CMA je vysoká vzhľadom na to, že nepodlieha „first-pass“ metabolizmu. Vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosahujú po 1 - 2 hodinách.

#### Distribúcia

Väzba CMA na humánne plazmatické proteíny, hlavne na albumín, je viac ako 95 %. CMA nemá väzbovú afinitu k SHBG alebo CBG (corticosteroid binding globulin, globulín viažuci kortikosteroidy). V organizme sa CMA ukladá primárne v tukovom tkanive.

#### Biotransformácia

Rôzne redukčné a oxidačné procesy a konjugácia na glukuronidy a sulfáty vedú k rôznym metabolitom. Základné metabolity v ľudskej plazme sú 3 $\alpha$ - a 3 $\beta$ -hydroxy-CMA, ktorých biologický polčas sa významne nelíši od nemetabolizovaného CMA. 3-hydroxy metabolity vykazujú podobnú antiandrogénnu aktivitu ako CMA. V moči sa metabolity vyskytujú predovšetkým ako konjugáty. Po enzymatickom štiepení je hlavným metabolitom 2 $\alpha$ -hydroxy-CMA, okrem ktorého sú prítomné aj 3-hydroxy a dihydroxy metabolity.

#### Eliminácia

CMA sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom približne 34 hodín (po jednotlivej dávke) a približne 36 - 39 hodín (po viacerých dávkach). CMA a jeho metabolity sa po perorálnom podaní vylučujú obličkami a v stolici a to v približne rovnakom pomere.

### *Etinylestradiol (EE)*

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa EE rýchlo a takmer úplne absorbuje, a priemerné vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosahujú po 1,5 hodine. V dôsledku presystémovej konjugácie a „first-pass“ metabolizmu v pečeni je absolútna biologická dostupnosť iba približne 40 % a podlieha značnej interindividuálnej variabilite (20 – 65 %).

### Distribúcia

Hodnoty plazmatických koncentrácií EE uvádzané v literatúre sa značne rozchádzajú. Približne 98 % EE sa viaže na plazmatické proteíny, takmer výlučne na albumín.

### Biotransformácia

Ako prirodzené estrogény, EE sa primárne biotransformuje (cytochrómom P-450 sprostredkovanou) hydroxyláciou na aromatickom jadre. Hlavným metabolitom je 2-hydroxy-EE, ktorý sa metabolizuje na ďalšie metabolity a konjugáty. EE podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. V moči sa nachádzajú najmä glukuronidy, v žlči a plazme najmä sulfáty.

### Eliminácia

Priemerný plazmatický polčas EE je približne 12 - 14 hodín. EE sa vylučuje obličkami a stolicou v pomere 2:3. EE sulfát vylučovaný žľou podlieha po hydrolýze črevnými baktériami enterohepatálnej cirkulácii.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Akútna toxicita estrogénov je nízka. Vzhľadom na výrazné rozdiely medzi experimentálnymi druhmi zvierat a vo vzťahu k ľuďom majú výsledky štúdií s estrogénmi na zvieratách len obmedzenú predvídateľnú hodnotu pre ľudí. Etinylestradiol, syntetický estrogén, ktorý sa často užíva ako perorálna antikoncepcia, má i v relatívne nízkych dávkach embryoletný účinok u laboratórnych zvierat; pozorovali sa anomálie urogenitálneho systému a feminizácia samčích plodov. Tieto účinky možno považovať za druhovo špecifické.

Chlóraminónium-acetát vykazoval embryoletný účinok u králikov, potkanov a myší. Navyše sa u králikov pozorovala teratogenita pri embryotoxických dávkach a u myší už pri najnižších testovaných dávkach (1 mg/kg/deň). Význam týchto zistení pre používanie u ľudí je nejasný.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a hodnotenia karcinogénneho potenciálu nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem rizík už opísaných v ostatných častiach SPC.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
povidón K30  
stearát horečnatý

#### *Obal tablety*

hypromelóza  
monohydrát laktózy  
makrogol 6000  
propylénglykol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

*vnútorný obal:* PVC/PVDC/Al fólia/blister s 1x21 alebo 3x21 tabletami

*vonkajší obal:* papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľku

*veľkosť balenia:* 1 x 21 tabliet, 3 x 21 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť

Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0201/02-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. októbra 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023