

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benidette, 0,15 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,15 mg dezogestrelu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 54,91 mg, olej sojowy (maksymalnie 0,026 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5 mm. Tabletki powlekane są kodowane symbolem „C” po jednej stronie i „5” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Jak stosować produkt leczniczy Benidette

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając, jeśli jest to konieczne, niewielką ilością płynu. Należy przyjmować po jednej tabletki na dobę przez kolejne 21 dni. Przyjmowanie tabletek z każdego kolejnego opakowania należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle pojawia się 2–3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dezogestrelu i etynyloestradiolu u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Benidette

- *Antykoncepcja hormonalna nie była uprzednio stosowana (przez ostatni miesiąc):*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego pacjentki). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak w tym przypadku należy zastosować dodatkową metodę antykoncepcji (mechaniczną) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek w pierwszym cyklu.

- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny (ang. combined oral contraceptive – COC), złożony system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny (plaster)):*

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Benidette następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego (plastra), kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Benidette w dniu ich usunięcia, jednak nie później niż w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

- *Zmiana z produktów leczniczych zawierających tylko progestagen (tabletki zawierająca wyłącznie progestagen, iniekcja, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (tzw. wkładka domaciczna, ang. Intrauterine System – IUS):*

Pacjentka może w dowolnym dniu dokonać zmiany z tabletek zawierających tylko progestagen (zmiany z implantu lub IUS należy dokonać w dniu ich usunięcia; zmiany z zastrzyku należy dokonać w momencie, w którym miała być wykonana następna iniekcja), ale we wszystkich tych przypadkach należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:*

Pacjentka może rozpocząć przyjmowanie tabletek niezwłocznie. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania innych środków antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:*

Pacjentce należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie tabletek w dniu 21. do dnia 28. po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie tabletek później, należy jej doradzić, aby stosowała jednocześnie mechaniczną metodę antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło już do stosunku płciowego, wówczas przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

W przypadku kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę jak tylko sobie o tym przypomni, a pozostałe tabletki powinna przyjmować jak zwykle.

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy wziąć pod uwagę dwie następujące zasady:

1. Przyjmowania tabletek nigdy nie wolno przerywać na dłużej niż 7 dni.

2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- Tydzień 1

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto, przez kolejnych 7 dni należy jednocześnie stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im bliżej jest do regularnego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie dawki, tabletki były przyjmowane w prawidłowy sposób, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeśli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy zalecić, aby pacjentka stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

- Tydzień 3

Ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej zwiększa się z powodu kolejnego zbliżającego się 7-dniowego okresu przerwy w stosowaniu tabletek. Jednak poprzez zmodyfikowanie harmonogramu przyjmowania tabletek można zapobiec obniżeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Jeżeli wybierze się jedną z opisanych poniżej dwóch możliwości, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Jeśli tak się nie stało, pacjentka powinna zastosować się do pierwszej z tych dwóch wymienionych możliwości i jednocześnie stosować inne dodatkowe zabezpieczenia przez następnych 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli to oznacza przyjęcie 2 tabletek jednocześnie. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Przyjmowanie tabletek z następnego blistra należy rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu przyjmowania tabletek z aktualnego opakowania, czyli bez robienia jakiegokolwiek przerwy pomiędzy jednym a drugim opakowaniem. Jest mało prawdopodobne, że krwawienie z odstawienia wystąpi przed zakończeniem drugiego opakowania, choć w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Można również zalecić kobiecie przerwanie stosowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek na czas do 7 dni, włącznie z dniami, kiedy pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek i niewystąpienia krwawienia z odstawienia podczas pierwszego normalnego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki) wchłanianie może nie być całkowite i wówczas należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeśli wymioty

wystąpią w ciągu 3–4 godzin po przyjęciu tabletki, należy jak najszybciej przyjąć nową (zastępczą) tabletkę. Jeśli to możliwe, nowa tabletkę powinna zostać przyjęta w ciągu 12 godzin od czasu, w którym przypadało przyjęcie tabletki zgodnie z planem. Jeśli opóźnienie wyniesie ponad 12 godzin, należy zastosować się do zaleceń dotyczących pominięcia zastosowania tabletek podanych w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeśli pacjentka nie chce zmieniać jej dotychczasowego harmonogramu przyjmowania tabletek, wówczas dodatkową(-e) tabletkę(-i) musi przyjąć z innego opakowania.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, należy kontynuować przyjmowanie tabletek produktu leczniczego Benidette z następnego blistra bez robienia przerwy pomiędzy opakowaniami. Wystąpienie krwawienia z odstawienia można opóźnić tak długo, jak pacjentka sobie tego życzy, aż do zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania. W tym okresie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Regularne stosowanie produktu leczniczego Benidette należy rozpocząć ponownie po zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w stosowaniu tabletek.

W celu przesunięcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia, niż w dotychczas stosowanym przez kobietę schemacie przyjmowania tabletek, można zalecić skrócenie kolejnej przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni, o ile życzy sobie pacjentka. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a pojawi się krwawienie międzymiesiączkowe i plamienie podczas przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania (tak jak w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w poniższych przypadkach. Należy natychmiast przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli w trakcie ich przyjmowania wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych przypadków.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona 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, przebyte (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 niedokrwienny, 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 toczeniowy).
 - 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.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicerydemią.
- Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, aż do momentu powrotu wyników biochemicznych parametrów wątrobowych do wartości prawidłowych.
- Nowotwory wątroby występujące obecnie lub w przeszłości (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Rozrost endometrium.
- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jeśli pacjent ma alergię na orzeszki ziemne lub soję.
- Jednoczesne stosowanie leku Benidette z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy przerwać stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia terapii przeciwzakrzepowej, należy zastosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny).

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimát lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Benidette może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Benidette, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją również pewne dowody, świadczące, że ryzyko jest zwiększone, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

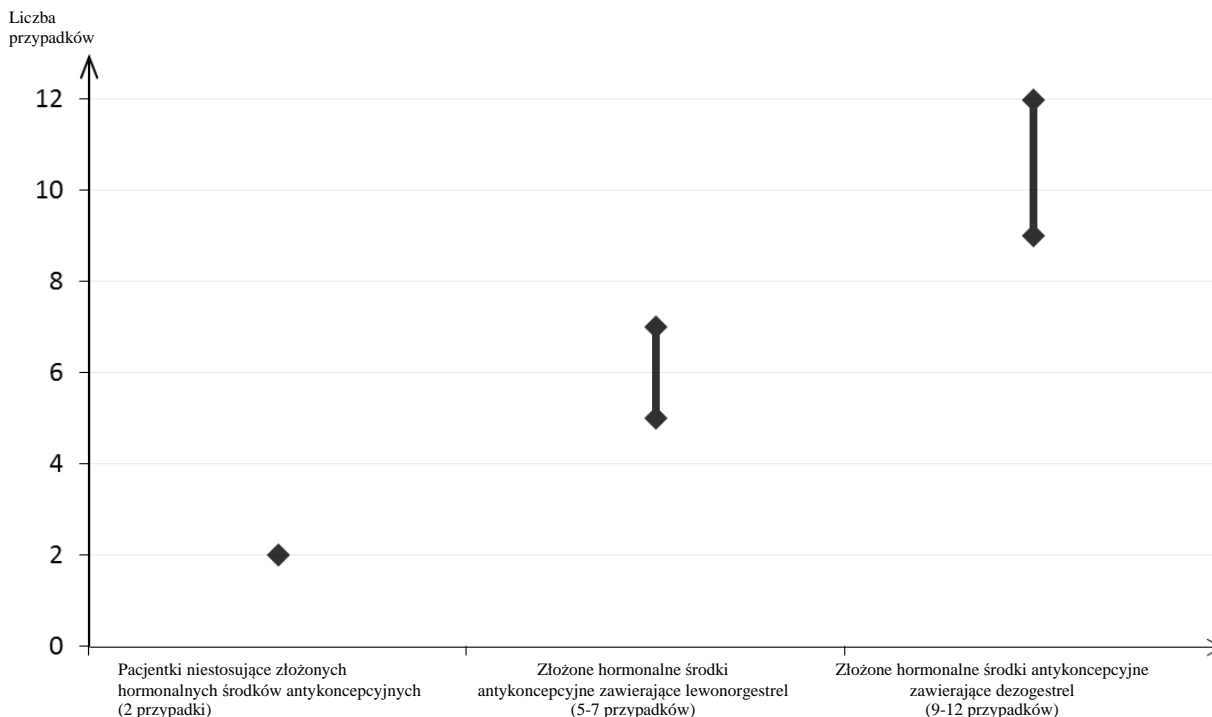
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku 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.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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 Benidette 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 chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie 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.

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, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka	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 Benidette nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
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 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 spłylenia 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. „spłylenie 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych 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 Benidette jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szpeciallynie 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 szpeciallynie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szpeciallynie 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 toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych 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 serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, 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, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych ludzkim wirusem brodawczaka (HPV). Nadal jednak nie ma pewności, co do tego, w jakim stopniu na tę obserwację miały wpływ czynniki zakłócające (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub różnice w stosowaniu mechanicznych metod antykoncepcji).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych stwierdzono nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. relative risk – RR = 1,24) zachorowania na raka sutka u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w okresie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak sutka jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków raka sutka u kobiet aktualnie lub w przeszłości stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka sutka. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowo-skutkowych. Stwierdzone w tych badaniach zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszej wykrywalności raka sutka u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z biologicznych skutków działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obydwu tych czynników jednocześnie. Nowotwory sutka rozpoznawane u kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane klinicznie niż nowotwory rozpoznawane u kobiet nigdy nieprzyjmujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

W rzadko występujących przypadkach u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nowotwory łagodne wątroby, a jeszcze rzadziej – nowotwory złośliwe wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Należy rozważyć możliwość wystąpienia nowotworu wątroby w diagnostyce

różnicowej, jeżeli występuje silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

W przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych o większej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradolu) ryzyko zachorowania na raka endometrium i raka jajnika jest obniżone. Nadal wymaga potwierdzenia, czy powyższe ma zastosowanie również do złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych o mniejszej zawartości hormonów.

Zwiększenie aktywności AIAT

W trakcie badań klinicznych, u pacjentów z [wirusowym zapaleniem wątroby typu C \(HCV\)](#) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, zwiększona aktywność aminotransferazy wątrobowej (AIAT) nawet ponad 5-cioкратно w stosunku do górnej granicy normy (GGN) występowała istotnie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Inne schorzenia

Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być większe u kobiet z hipertriglicerydemią lub obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii.

Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne notowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, to klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego stwierdzano rzadko. Nie stwierdzono żadnego systematycznego związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a klinicznym nadciśnieniem tętniczym. Jeśli jednak w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, wskazane jest odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli po zastosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych uda się powrócić do prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, w uzasadnionych przypadkach, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zaobserwowano występowanie niektórych chorób lub ich zaostrzenie zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych, lecz dowody na występowanie związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie są jednoznaczne: żółtaczką i (lub) świąd związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciążowych, niedosłuch związany z otosklerozą, obrzęk naczynioruchowy (wrodzony).

W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, gdy wyniki biochemicznych parametrów wątrobowych wrócą do normy. W przypadku nawrotu żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które po raz pierwszy pojawiły się podczas ciąży lub podczas stosowania steroidowych hormonów płciowych, konieczne jest przerwanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Choć złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, to brak dowodów wskazujących na konieczność dokonywania zmian w schemacie leczenia przeciwcukrzycowego w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających < 0,05 mg etynyloestradolu). Należy jednak uważnie obserwować pacjentki chorujące na cukrzycę podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego i Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sporadycznie może pojawić się ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą w okresie ciąży w wywiadzie. Kobiety mające predyspozycje do występowania ostudy powinny podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych unikać ekspozycji na światło słoneczne oraz promieniowanie ultrafioletowe.

Produkt leczniczy Benidette zawiera 54,91 mg laktozy w tabletkach. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę pozbawioną laktozy, powinny wziąć pod uwagę zawartość laktozy w produkcie leczniczym.

Wybierając metodę(-y) antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Benidette 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 Benidette 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

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek (patrz punkt 4.2), wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

W okresie stosowania produktu leczniczego Benidette nie należy stosować preparatów ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia substancji czynnych produktu leczniczego Benidette w osoczu i co za tym idzie zmniejszonej skuteczności klinicznej tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Pogorszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie i krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy stosowania. W związku z tym, ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacyjnym obejmującym około trzech cykli.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub pojawiają po wcześniejszych regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny inne niż hormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia procesu nowotworowego lub ciąży. Może to obejmować łyżeczowanie.

U niektórych kobiet może nie wystąpić krwawienie z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożone doustne środki antykoncepcyjne były stosowane zgodnie z instrukcjami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest małe. Jednak, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne nie były stosowane zgodnie z instrukcją przed pierwszym brakiem wystąpienia krwawienia miesięczkowego lub nie wystąpiły dwa krwawienia z odstawienia, należy wykluczyć

ciężę przed dalszym stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu ustalenia możliwości występowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z drukami informacyjnymi pozostałych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Benidette

Interakcje między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej. W literaturze opisywano niżej wymienione interakcje.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, w wyniku czego może dochodzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych (np. pochodne hydantoiny, barbiturany, prymidon, bosentan, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, modafinil, topiramet, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca). Na metabolizm wątrobowy mogą też wpływać inhibitory proteazy HIV, które mają właściwości indukujące enzymy mikrosomalne (np. rytonawir i nelfinawir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina i efawirenz). Działanie indukujące enzymy osiąga swoje maksimum na ogół dopiero po 2–3 tygodniach, jednak może się ono utrzymywać przez przynajmniej 4 tygodnie po odstawieniu wspomnianych produktów leczniczych.

Leczenie

Pacjentki leczone którąkolwiek z wymienionych wyżej grup produktów leczniczych, z wyjątkiem ryfampicyny, powinny przez pewien czas, tj. w okresie stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe oraz przez 7 dni po jego odstawieniu, stosować mechaniczną metodę antykoncepcji dodatkowo do przyjmowanych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

W przypadku kobiet stosujących ryfampicynę, mechaniczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana w trakcie leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po ich odstawieniu.

W przypadku długotrwałego stosowania produktów leczniczych indukujących enzymy mikrosomalne zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcji.

Jeśli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego będzie trwało dłużej niż przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych z bieżącego opakowania, wówczas należy rozpocząć nowe opakowanie zaraz po zakończeniu bieżącego opakowania bez zachowywania typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Wpływ produktu leczniczego Benidette na inne produkty lecznicze

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Mogą one powodować zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu i tkankach (np. cyklosporyny) lub jego zmniejszenie (np. lamotryginy).

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidowych leków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek; stężenia białek (transportowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje lipidowe/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia krwi i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie laboratoryjnych wartości prawidłowych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir, w skojarzeniu z rybawiryną lub bez, może nasilić ryzyko zwiększenia aktywności AIAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). W związku z tym, u pacjentek przyjmujących produkt leczniczy Benidette, przed rozpoczęciem takiego schematu terapii skojarzonej, należy zastosować alternatywną metodę antykoncepcji (np. zawierającą wyłącznie progestagen lub niehormonalną metodę antykoncepcji). Ponowne przyjmowanie produktu leczniczego Benidette można rozpocząć po dwóch tygodniach po zakończeniu takiego schematu leczenia skojarzonego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Benidette nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Benidette, należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Większość badań epidemiologicznych nie ujawniła ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety, które przed zajściem w ciążę przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani też działania teratogenne w wyniku przypadkowego przyjęcia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

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

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i wpływać na skład mleka kobiecego. Z tego względu nie należy zalecać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych dopóki dziecko nie zostanie całkowicie odstawione od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Ilości te mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie zaobserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu leczniczego Benidette obserwowano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (>1/10)	Często/Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/10)	Rzadko (<1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju Zmiana nastroju Zmniejszenie libido	Zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Nerwowość	
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych

Zaburzenia ucha i błędnika			Otoskleroza
Zaburzenia naczyniowe		Migrena Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Ból brzucha Wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Wysypka Pokrzywka	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy Świąd Łysienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne krwawienie	Brak miesiączki Tkliwość piersi Ból piersi Przerost piersi Krwotok maciczny	Wydzielina z pochwy Wydzielina z brodawek sutkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała		

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano szereg działań niepożądanych, które omówiono bardziej szczegółowo w punkcie 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Są to:

- zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej;
- nadciśnienie tętnicze krwi;
- nowotwory hormonozależne (np. nowotwory wątroby, rak piersi);
- występowanie lub nasilenie schorzeń, co do których nie ma jednoznacznych dowodów na istnienie związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicy, żółtaczkę cholestatyczną;
- ostuda;
- w przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do momentu, w którym wyniki biochemicznych parametrów wątrobowych ulegną normalizacji;
- u kobiet z dziedzicznym egzogennym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Częstość występowania raka sutka u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest bardzo nieznacznie zwiększona w porównaniu z kobietami niestosującymi doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak sutka jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków tego nowotworu jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka sutka. Nie wiadomo, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a rakiem sutka. Więcej informacji – patrz punkt 4.3 i punkt 4.4.

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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień o ciężkich szkodliwych skutkach przedawkowania.

Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi można stwierdzić, że objawy, które mogłyby wystąpić w przypadku przedawkowania, byłyby następujące: nudności, wymioty i, u młodych dziewcząt, nieznaczne krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum, dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty złożone, kod ATC: G03A A09.

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wynika ze współdziałania różnych czynników, spośród których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy.

Produkt leczniczy Benidette jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen – dezogestrel.

Etynyloestradiol jest dobrze znanym syntetycznym estrogenem.

Dezogestrel jest syntetycznym progestagenem. Po podaniu doustnym silnie hamuje owulację.

W największym przeprowadzonym dotychczas badaniu wieloośrodkowym (n=23 258 cykli) nieskorygowany współczynnik Pearl'a oszacowano na 0,1 (przy 95% przedziale ufności od 0,0 do 0,3). Co więcej, 4,5% kobiet zgłaszało brak krwawienia z odstawienia, a 9,2% – występowanie nieregularnych krwawień po 6 cyklach leczenia.

Dzieci i młodzież

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Benidette, dezogestrel jest szybko wchłaniany i przekształcany w 3-keto-dezogestrel. Maksymalne stężenie w osoczu, około 2 ng/ml, po podaniu pojedynczej dawki, osiąga po 1,5 godziny. Biodostępność bezwzględna 3-keto-dezogestrelu wynosi 62%–81%.

Dystrybucja

3-keto-dezogestrel wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami i SHBG. Indukowane przez

etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG wpływa zarówno na liczbę wiązań, jak i dystrybucję 3-keto-dezogestrelu z białkami osocza. W wyniku tego stężenie 3-keto-dezogestrelu powoli zwiększa się w trakcie stosowania produktu leczniczego, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 3-13 dni.

Metabolizm

Faza-I metabolizmu dezogestrelu obejmuje hydroksylację katalizowaną cytochromem P-450 i następującą potem dehydrogenację przy atomie węgla C3. Aktywny metabolit, 3-keto-dezogestrel, jest następnie redukowany, produkty rozkładu ulegają sprzęganiu tworząc siarczany i glukuroniany. Badania na zwierzętach wykazały, że krążenie wewnątrzwątrobowe nie ma znaczenia dla działania gestagennego dezogestrelu.

Wydalenie

Okres półtrwania 3-keto-dezogestrelu w fazie eliminacji wynosi około 31 godzin (24-38 godzin), klirens osoczowy wynosi od 5,0 do 9,5 l/godzinę. Dezogestrel i jego metabolity są wydalone w postaci niezmięnionej lub sprzężonej z moczem i z kałem. Stosunek wydalania z moczem lub kałem wynosi 1,5:1.

Stan stacjonarny

W stanie stacjonarnym stężenie 3-keto-dezogestrelu w surowicy wzrasta dwa do trzech razy.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie, ok. 80 pg/ml w osoczu osiąga po 1,5 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna, wynikająca ze sprzężenia przedsystemowego i efektu pierwszego przejścia, wynosi 60%. Można oczekiwać, że pole pod krzywą i C_{max} nieznacznie wzrosną z upływem czasu.

Dystrybucja

Etynyloestradiol w 98,8% wiąże się z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Metabolizm

Etynyloestradiol poddawany jest sprzęganiu przed wniknięciem do krążenia ogónoustrojowego zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Hydroliza bezpośrednich koniugatów etynyloestradiolu z udziałem flory jelitowej daje etynyloestradiol, który może ulegać reabsorpcji, prowadząc w ten sposób do powstania krążenia wewnątrzwątrobowego. Podstawowy szlak metaboliczny etynyloestradiolu obejmuje hydroksylację katalizowaną cytochromem P-450, w której głównymi metabolitami są 2-OH-EE i 2-metoksy-EE. 2-OH-EE jest następnie metabolizowany do chemicznie reaktywnych metabolitów.

Wydalenie

Okres półtrwania eliminacji etynyloestradiolu wynosi około 29 godzin (26-33 godzin), klirens osoczowy wynosi od 10 do 30 l/godzinę. Koniugaty etynyloestradiolu i jego metabolity są wydalone z moczem i z kałem (w stosunku 1:1).

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest po upływie 3 do 4 dni, gdy stężenie leku w surowicy jest o około 30% do 40% większe niż po podaniu pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne nie wykazały innego wpływu niż ten, który można wyjaśnić na podstawie hormonalnego profilu produktu leczniczego Benidette.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
RRR-alfa-Tokoferol (E 307)
Olej sojowy
Krzemionka koloidalna uwodniona
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej, pokrytej powłoką PVC/PVDC bezbarwną do lekko nieprzezroczystej.

Do opakowań blistrowych dołączane jest etui do przechowywania blistrów.

Wielkości opakowań:

1 x 21 tabletek powlekanych
3 x 21 tabletek powlekanych
6 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21973

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.09.2017