

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

21 białych tabletek powlekanych (tabletki z substancją czynną):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,15 mg dezogestrelu i 0,02 mg etynyloestradiolu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 55 mg, olej sojowy (maksymalnie 0,026 mg).

7 zielonych tabletek powlekanych placebo (bez substancji czynnej):

Tabletki nie zawiera żadnych substancji czynnych.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 55 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki z substancją czynną: białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5 mm. Z jednej strony są oznaczone literą „C”, a na odwrocie liczbą „5”.

Tabletki placebo: zielone, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Bellvalyn powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Bellvalyn, 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 Bellvalyn

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając, jeśli jest to konieczne, niewielką ilością płynu. Tabletki należy przyjmować bez przerw. Należy przyjmować po jednej tabletki na dobę przez kolejne 28 dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć

dzień po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj zaczyna się w 2-3 dniu po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może dalej trwać po rozpoczęciu kolejnego blistra.

Dzieci i młodzież

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

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn

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

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

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, ang. combined oral contraceptive – COC), złożony system terapeutyczny dopochwowy (pierścień dopochwowy), system transdermalny (plaster))

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn 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 (pierścienia dopochwowego) lub systemu transdermalnego (plastra), kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Bellvalyn 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 barierową 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 barierową 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

Pominięcie tabletek z ostatniego rzędu blistra (tabletek placebo) można zignorować. Jednakże należy je wyrzucić w celu uniknięcia nieumyślnego przedłużenia fazy przyjmowania tabletek placebo.

Poniższa rada odnosi się wyłącznie do pominiętych tabletek z substancją czynną (rzędy 1-3 blistra):

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 barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pomięto i im bliżej znajdują się one do fazy przyjmowania tabletek placebo, tym wyższe jest 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 obniżonej niezawodności jest wysokie z uwagi na nadchodzącą 7-dniową fazę przyjmowania tabletek placebo. 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 następne 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli to oznacza przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna dalej przyjmować tabletki o zwykłej porze aż do wykorzystania wszystkich tabletek z substancją czynną. 7 tabletek z ostatniego rzędu (tabletek placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. W takim przypadku krwawienie z odstawienia może nie wystąpić aż do końca przyjmowania tabletek z substancją czynną z drugiego opakowania. Jednakże może pojawić się plamienie lub krwawienie w środku cyklu w okresie przyjmowania tabletek.
2. Można również zaprzestać przyjmowania tabletek z substancją czynną z bieżącego blistra. Następnie należy przyjmować tabletki z ostatniego rzędu (tabletki placebo) przez maksymalnie 7 dni, włącznie z dniami, w których pominięto tabletki, a potem należy rozpocząć kolejny blister.

W przypadku pominięcia tabletek i niewystąpienia krwawienia z odstawienia podczas fazy przyjmowania tabletek placebo należy rozważyć możliwość ciąży.

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. W przypadku pojawienia się wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki z substancją czynną należy przyjąć nową (zapasową) tabletkę tak szybko, jak to możliwe.

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 blistra.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić pojawienie się miesiączki, należy rozpocząć przyjmowanie kolejnego blistra z produktem leczniczym Bellvalyn bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Okres ten można wydłużyć według życzenia aż do przyjęcia wszystkich tabletek z substancją czynną z drugiego opakowania. W tym okresie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Bellvalyn jest następnie wznawiane po fazie przyjmowania tabletek placebo.

W celu przesunięcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia, niż w dotychczas stosowanym przez kobietę schemacie przyjmowania tabletek, można skrócić nadchodzącą fazę przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. 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 (jak w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku występowania któregokolwiek z poniżej wymienionych objawów. Należy natychmiast przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli w trakcie ich przyjmowania po raz pierwszy wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych objawów.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- o Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub przebyte tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- o Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią.
- o Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, aż do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- o Nowotwory wątroby występujące obecnie lub w przeszłości (łagodne lub złośliwe).
- o Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- o Rozrost endometrium.
- o Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- o Nadwrażliwość na substancje czynne produktu leczniczego Bellvalyn lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- o Jeśli pacjent ma alergię na orzeszki ziemne lub soję.
- o Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 i 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 Bellvalyn.

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

Zaburzenia układu krążenia

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

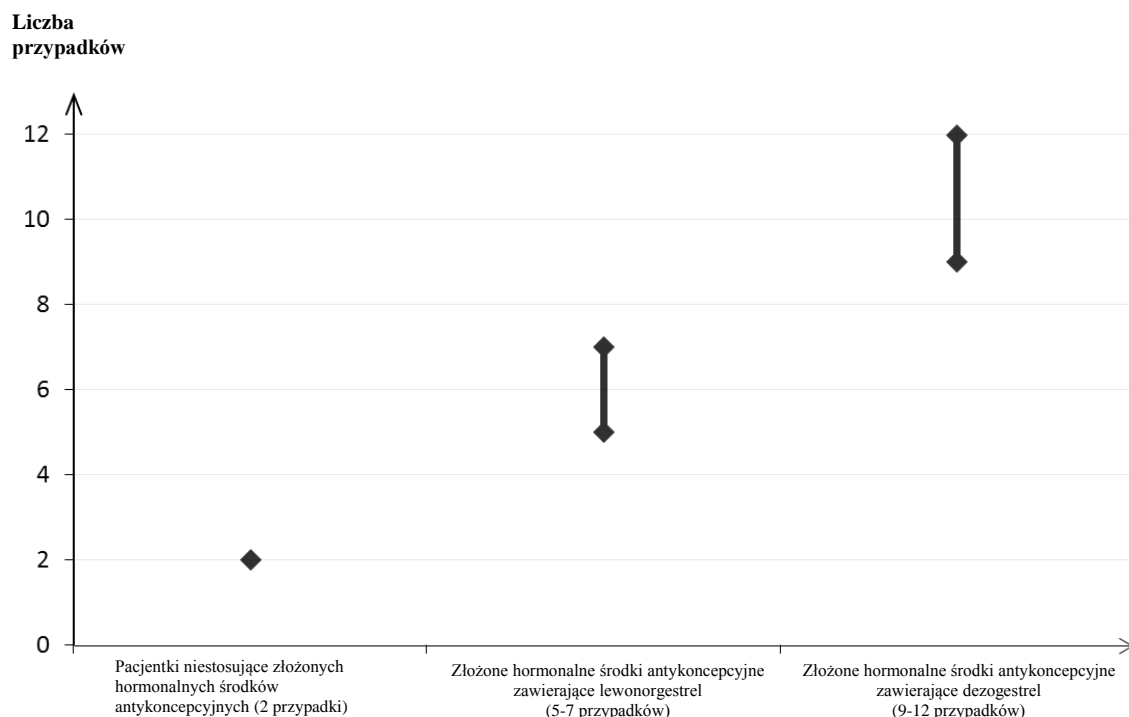
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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.

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.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, 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 Bellvalyn 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 Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

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

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

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

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

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

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

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.

Czynnik ryzyka	Uwagi
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz 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 spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Wystąpienie jednego lub większej liczby wymienionych objawów może stanowić powód natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego Bellvalyn.

Inne schorzenia, których występowanie wiąże się ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie układu krążenia, obejmują: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Należy też brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (informacje na temat wpływu na płodność, ciążę i laktację – patrz punkt 4.6).

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenie bólów migrenowych podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (które może stanowić objaw zwiastujący zdarzenie mózgowo-naczyniowe) może stanowić powód natychmiastowego odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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). Jednakże niewyjaśniona pozostaje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka mają inne czynniki (takie jak wielu partnerów seksualnych czy stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji).
- Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się ryzyko względne (RR=1,24) wystąpienia raka piersi. Zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po odstawieniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększona liczba stwierdzonych przypadków raka piersi u kobiet stosujących lub tych, które niedawno zakończyły przyjmowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jest mała w porównaniu do ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie są dowodem na bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy. Obserwowane przykłady zwiększonego ryzyka mogą odnosić się do wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznego działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obydwu czynników jednocześnie. Nowotwory piersi, stwierdzane wśród kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, są zazwyczaj mniej zaawansowane klinicznie niż wśród kobiet, które nigdy nie stosowały złożonej doustnej antykoncepcji.
- W rzadkich przypadkach, wśród kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano łagodne nowotwory wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach, nowotwory te doprowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Należy rozważyć możliwość wystąpienia nowotworu wątroby w diagnostyce różnicowej, jeżeli występuje silny ból w górnej części jamy brzusznej, 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 (0,05 mg etynyloestradiolu) 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 AlAT

W czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir podawanych z rybawiryną lub bez rybawiryny, wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności AlAT występowało istotnie częściej u pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne 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 hipertriglicydemią 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: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, tocień rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, niedosłuch związany z otosklerozą, obrzęk naczyńioruchowy (wrodzony).
- W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, gdy parametry czynności wątroby 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 złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano pogorszenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-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.
- Każda biała tabletką niniejszego produktu leczniczego zawiera 55 mg laktozy na tabletkę; każda zielona tabletką zawiera 55 mg laktozy na tabletkę. 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 Bellvalyn 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 Bellvalyn 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 Bellvalyn nie należy stosować preparatów ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia substancji czynnych produktu leczniczego Bellvalyn 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).

Zmniejszona 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.

W przypadku ciągłego występowania nieregularnych krwawień lub pojawienia się ich 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 krwawienie z odstawienia może nie pojawić się podczas przerwy związanej z przyjmowaniem tabletek placebo. 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 ciążę 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.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir podawanych z rybawiryną lub bez rybawiryny może podwyższyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego też pacjentki stosujące produkt leczniczy Bellvalyn muszą go zastąpić innymi metodami zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestageny lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia tymi produktami leczniczymi. Produkt leczniczy Bellvalyn może być ponownie zastosowany po 2 tygodniach od zakończenia leczenia powyższymi produktami leczniczymi.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Bellvalyn

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa jeszcze po wykorzystaniu wszystkich tabletek z substancją czynną z opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, tabletki placebo muszą zostać zniszczone i od razu należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania doustnego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV – rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Jednoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Wpływ produktu leczniczego Bellvalyn na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą zaburzyć metabolizm innych leków. Stężenia leków w osoczu i tkankach mogą ulec zwiększeniu (np. w przypadku cyklosporyny) lub zmniejszeniu (np. w przypadku lamotryginy).

Analizy laboratoryjne

Stosowanie steroidowych środków 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 glikokortykosteroidy i frakcje lipidowe/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia krwi i fibrynolizy. Zasadniczo, zmiany pozostają w normalnym zakresie laboratoryjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Bellvalyn nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Bellvalyn, 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 teratogennego w wyniku przypadkowego przyjęcia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

Podjęciem decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Bellvalyn 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 Bellvalyn 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		Zatrzymywanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne		Nastrój depresyjny Zmiany nastroju Zmniejszenie popędu seksualnego	Zwiększenie popędu seksualnego
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Nerwowość	
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			Otoskleroza
Zaburzenia naczyniowe		Migrena Nadciśnienie tętnicze	Żyłna 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 krwawienia	Brak miesiączki Tkliwość piersi Ból piersi Przerost piersi Krwotok maciczny	Wydzielina z pochwy Wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała		

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennej, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

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:

- 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 doustnych środków antykoncepcyjnych: choroba Leśniowskiego-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 testy czynnościowe wątroby ulegną normalizacji;
 - u kobiet z dziedzicznym egzogennym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

U kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne minimalnie częściej stwierdza się raka piersi. Ponieważ rak piersi jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków tego nowotworu jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka piersi. Związek przyczynowy z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznany. Więcej informacji – patrz punkt 4.3 i punkt 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnego ciężkiego działania po przedawkowaniu.

Można stwierdzić, że objawy, które mogłyby wystąpić w przypadku przedawkowania, byłyby następujące: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Jako, że nie ma antidotum, powinno się stosować leczenie 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 Bellvalyn 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 Pearla 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 Bellvalyn, 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 wewnątrztrętrowe nie ma znaczenia dla działania gestagenowego dezogestrelu.

Eliminacja

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 wydalane w postaci niezmienionej 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 sprzężaniu przed wniknięciem do krążenia ogólnoustrojowego 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.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji etynyloestradiolu wynosi około 29 godzin (26–33 godzin), klirens osoczowy wynosi od 10 do 30 l/godzinę. Koniugaty etynyloestradiolu i ich metabolity są wydalane 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 Bellvalyn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane z substancją czynną (białe):

- **Rdzeń tabletki:**

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

- **Otoczka tabletki:**

Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tabletki powlekane placebo (zielone):

- **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

- **Otoczka tabletki:**
Hypromeloza 2910
Triacetyna
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna, lak (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 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

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

- 1 x 21+7 tabletek powlekanych (21 tabletek z substancją czynną oraz 7 tabletek placebo)
- 3 x 21+7 tabletek powlekanych (21 tabletek z substancją czynną oraz 7 tabletek placebo)
- 6 x 21+7 tabletek powlekanych (21 tabletek z substancją czynną oraz 7 tabletek placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AXXON Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 22427

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-05-04

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

sierpień 2017