

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bellvalyn Forte 21, 0,15 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,15 mg dezogestrelu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 55 mg, olej sojowy (maksymalnie 0,026 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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 Bellvalyn Forte 21, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie doustne.

Jak stosować produkt leczniczy Bellvalyn Forte 21

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze i jeśli jest konieczne, popijając niewielką ilością płynu. Należy przyjmować po jednej tabletki na dobę przez kolejne 21 dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zwykle nastąpi krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj zaczyna się po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może dalej trwać po rozpoczęciu kolejnego blistra.

Dzieci i młodzież

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

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21

- 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).

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

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletką 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 Forte 21 w dniu ich usunięcia, jednak nie później niż w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- Zmiana z produktów leczniczych zawierających tylko progestagen (tabletką zawierającą 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 od 21. do 28. dnia 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 od razu 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 od razu 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 pominięto i im bliżej jest do przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym wyższe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę od razu 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 przerwę w przyjmowaniu 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 następne 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę od razu jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli to oznacza przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna dalej przyjmować tabletki o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z następnego blistera należy rozpocząć po zakończeniu poprzedniego opakowania, tj. nie należy robić przerwy pomiędzy opakowaniami. W takim przypadku krwawienie z odstawienia może nie wystąpić aż do końca przyjmowania tabletek z drugiego opakowania ale może pojawić się plamienie lub krwawienie w środku cyklu w okresie przyjmowania tabletek.
2. Kobieta może również zaprzestać przyjmowania tabletek z bieżącego blistera. W takim przypadku powinna zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek wynoszącą do 7 dni, włączając w to dni, w których pominięto tabletkę, a następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

W przypadku pominięcia tabletek i niewystąpienia krwawienia z odstawienia podczas normalnej przerwy w przyjmowaniu tabletek 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 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 opakowania.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić pojawienie się krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć przyjmowanie kolejnego blistra z produktem leczniczym Bellvalyn Forte 21 bez przerwy w przyjmowaniu tabletek. Okres ten można wydłużyć według życzenia aż do przyjęcia wszystkich tabletek z drugiego opakowania. W tym okresie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 jest następnie wznowiane po zwykłej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek.

W celu przesunięcia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia, niż w dotychczas stosowanym przez kobietę schemacie przyjmowania tabletek, można skrócić nadchodzącą przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a pojawi się krwawienie śródcykliczne i plamienie podczas przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania (jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku następujących 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)
 - Żylna 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 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub przebyte tętniczne 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczeniowe).
 - 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 hipertriglicydemią.
- Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, aż do momentu powrotu wyników testów czynnościowych wątroby 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 produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jeśli pacjentka ma alergię na orzeszki ziemne lub soję.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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

4.4.1 Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21.

1. Zaburzenia układu krążenia

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, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Bellvalyn Forte 21 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 Forte 21, 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).

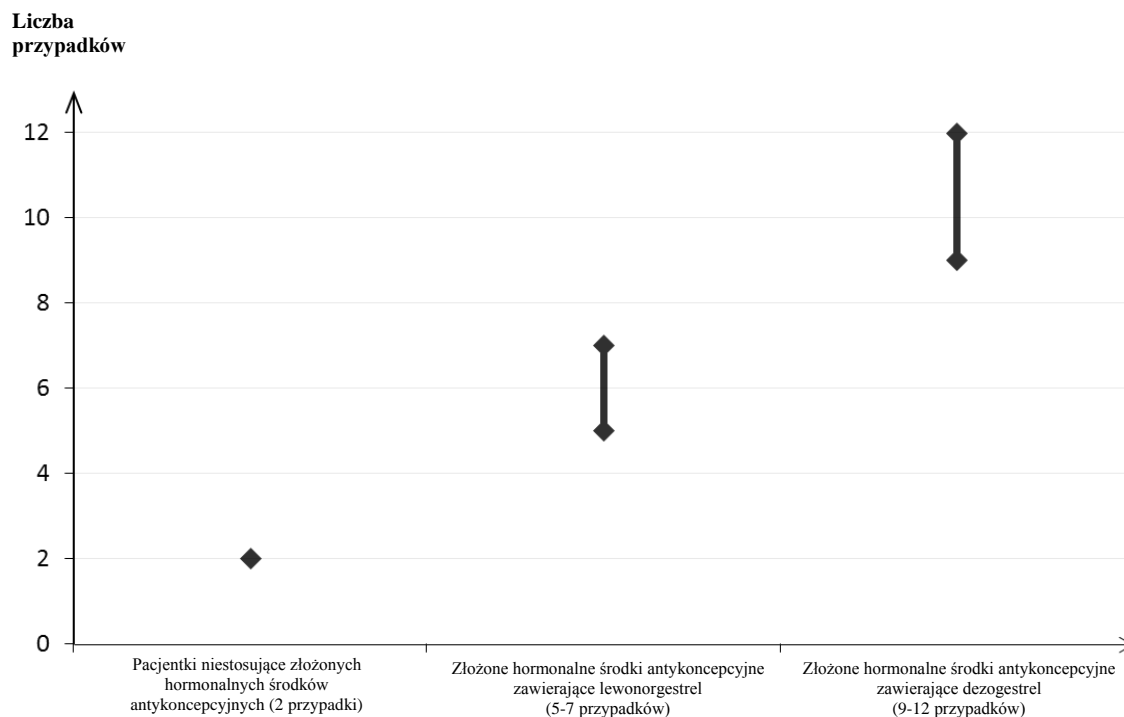
Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające 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 Forte 21 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 (wskaznik 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 leczniczego 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 Forte 21 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, toczень 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 (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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	

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie 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:

- nagle zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagle trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagle splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagle zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagle, 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, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Oceniając korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, należy uwzględnić fakt, iż właściwa terapia istniejących chorób zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy

oraz iż ryzyko jej wystąpienia w ciąży jest większe niż w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

2. *Nowotwory*

- Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe 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 stosowanie 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.

Zwiększenie aktywności AIAT

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 AIAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności AIAT występowało istotnie częściej u pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

3. *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 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 przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych 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, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, 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 parametry czynności wątroby wrócą do normy.
W przypadku nawrotu żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy pojawiła 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. Należy jednak uważnie obserwować pacjentki chorujące na cukrzycę podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- W związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące 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 Bellvalyn Forte 21 zawiera laktozę (55 mg). 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.

4.4.2 Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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 Forte 21 w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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) ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

4.4.3 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 Forte 21 nie należy stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia substancji czynnych produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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").

4.4.4 Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie i krwawienie śródcykliczne), 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 jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie pojawić się 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 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 Forte 21 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 Forte 21 może być ponownie zastosowany po 2 tygodniach od zakończenia leczenia powyższymi produktami leczniczymi.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Bellvalyn Forte 21

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 opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, to od razu bez żadnej przerwy 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, okskarmazepina, 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 jakichkolwiek wątpliwości kobiety przyjmujące inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne możliwych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna) lub umiarkowanych (tj. flukonazol, diltiazem, erytromycyna) może zwiększać stężenie estrogenów lub progesteronu, w tym etonogestrelu w osoczu.

Wykazano, że dawki etorykoksylu wynoszące od 60 do 120 mg na dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Wpływ produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21 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).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

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 wartości referencyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Bellvalyn Forte 21 nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Bellvalyn Forte 21, należy przerwać podawanie tego 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 niezamierzonego przyjęcia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Bellvalyn Forte 21 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, ale nie ma dowodów, że działa to szkodliwie na zdrowie niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bellvalyn Forte 21 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ 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 Forte 21 obserwowano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
--	--	--	--

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	Migrena	
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Ból brzucha	Wymioty Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Pokrzywka	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Tkliwość piersi	Przerost piersi	Wydzielina z pochwy Wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie masy ciała		Zmniejszenie 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 niedokrwinnego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej, co zostało szerzej omówione w punkcie 4.4.

Następujące działania niepożądane obserwowano u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne i przedyskutowano w punkcie 4.4.:

- nadciśnienie tętnicze krwi;
- nowotwory wątroby;
- 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-mocznicowy, 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 nieznan. 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.

Objawy, które mogłyby wystąpić w tym przypadku to: nudności lub wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. W tym przypadku 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 Forte 21 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 wielośrodkiem (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, dezogestrel wchłania się szybko i całkowicie oraz jest przekształcany do etonogestrelu. Maksymalne stężenie we krwi około 2 ng/ml występuje około 1,5 h po podaniu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 62% do 81%.

Dystrybucja

Etonogestrel wiąże się z albuminami i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 2 do 4% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci niezwiązanej, 40-70% wiąże się specyficznym z SHBG. Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG zmienia dystrybucję w obrębie białek w surowicy powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji dezogestrelu wynosi 1,5 l/kg mc.

Metabolizm

Etonogestrel jest całkowicie metabolizowany na drodze znanych dla związków steroidowych przemian metabolicznych. Klirens metaboliczny w surowicy wynosi około 2 ml/min/kg mc. Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie podawanym etynyloestradiolem.

Eliminacja

Stężenie etonogestrelu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w końcowej fazie dystrybucji wynosi 30 godzin. Dezogestrel i jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku ok. 6:4.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę etonogestrelu wpływa stężenie SHBG, które jest trzykrotnie zwiększone przez etynyloestradiol. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę, ich stężenia zwiększają się około dwu- do trzykrotnie osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu podawania produktu leczniczego.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, etynyloestradiol jest całkowicie i szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie we krwi około 80 pg/ml osiągane jest po 1 do 2 h po podaniu pojedynczej dawki. Całkowita biodostępność, będąca wynikiem przedsystemowego sprzęgania oraz efektu pierwszego przejścia przez wątrobę wynosi około 60%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol wiąże się w znacznym stopniu z albuminami w surowicy wiązaniem niespecyficznym (około 98,5%) i powoduje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi ok. 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedsystemowemu sprzęganiu w śluzówce jelita cienkiego i w wątrobie. Metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, w wyniku czego powstają liczne hydroksylowe i metylowe metabolity, występujące w postaci wolnej lub związanej z glukuronidami i siarczanami. Klirens metaboliczny w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy maleje w dwóch fazach. Okres półtrwania w końcowej fazie dystrybucji produktu leczniczego wynosi około 24 godzin. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitów etynyloestradiolu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym osiągnięte jest po 3-4 dobach, kiedy stężenie produktu leczniczego w surowicy jest większe o 30-40% w porównaniu z dawką pojedynczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie wykazały ryzyka stosowania u ludzi.

Jednakże należy pamiętać, że hormony płciowe mogą stymulować rozrost tkanek i nowotworów hormonozależnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon K-30

d-alfa-Tokoferol (E307)

Olej sojowy

Krzemionka koloidalna uwodniona

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwas stearynowy

- **Otoczka tabletki:**

Hypromeloza 2910

Triacetyna

Polisorbat

Tytanu dwutlenek (E171)

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 Aluminium/PVDC/PVC w tekturowym pudełku.

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

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: 22495

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-06-10

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO