

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dionelle, 0,03 mg + 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 2 mg dienogestu (*Dienogestum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Produkt zawiera laktozę jednowodną

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Okrągłe, czerwone tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja doustna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

1 tabletki na dobę przez 21 kolejnych dni.

Tabletkę należy przyjmować w całości (nierozgryzioną), codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby, niewielką ilością płynu.

Pierwszą tabletkę należy pobrać z miejsca na blistrze oznaczonego dniem tygodnia, w którym rozpoczyna się przyjmowanie tabletek (np. „Pn” jako poniedziałek).

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu do ostatniej tabletki w blistrze.

Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której pacjentka nie przyjmuje tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się

zwykle 2 - 3 dnia od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Ochrona antykoncepcyjna zapewniona jest również podczas 7-dniowych przerw w przyjmowaniu tabletek.

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Po 3 – 6 miesiącach leczenia, a następnie okresowo, należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

Rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Dionelle

- *Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim cyklu miesięczkowym:*
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu miesięczkowego (tzn. w 1. dniu krwawienia miesięczkowego). Antykoncepcja jest zapewniona od pierwszego dnia przyjęcia produktu leczniczego, pod warunkiem jego prawidłowego stosowania.

Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego, w takim przypadku przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek należy dodatkowo stosować niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę mechaniczną).

- *Przejęcie z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny (ang. Combined oral contraceptives – COCs), system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny):*

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Dionelle w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzednio stosowanego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Jeśli poprzednio stosowany był system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle w dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tych metod.

- *Przejęcie z produktu zawierającego wyłącznie progesteron („minitabletki”, implant, iniekcja) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen:*

Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść na stosowanie produktu leczniczego Dionelle w dowolnym dniu cyklu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle można rozpocząć w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*
Przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Kobiety karmiące piersią patrz punkt 4.6

Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu nie należy rozpoczynać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych przynajmniej przez 21 do 28 dni u kobiet po porodzie niekarmiących piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę mechaniczną). Jeśli doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Dionelle należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Okres stosowania

Produkt leczniczy Dionelle można stosować tak długo, jak długo pożądana jest hormonalna metoda antykoncepcji, o ile nie występują zagrożenia dla zdrowia wykluczające możliwość jego zastosowania (patrz punkt 4.4).

W razie pominięcia dawki

Skuteczność antykoncepcyjna produktu leczniczego Dionelle może ulec zmniejszeniu, jeśli nie jest przyjmowany regularnie.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej się nie zmniejsza. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim wypadku należy postępować, uwzględniając dwie podstawowe zasady:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Mając to na uwadze, w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek dotyczących zażywania tabletek:

1. tydzień

Należy jak najszybciej przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na dobę. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną.

2. tydzień

Jeżeli w 2. tygodniu pominięto tabletkę tylko jeden raz, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Jeśli pominięto więcej niż jedną tabletkę, należy dodatkowo stosować niehormonalną metodę antykoncepcji, aż do wystąpienia następnego, zwykłego krwawienia z odstawienia.

3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności zabezpieczenia ze względu na krótki okres pozostały do rozpoczęcia przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji, oraz że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy 2 kolejnymi opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, chociaż niekiedy podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Należy zrobić przerwę w stosowaniu tabletek do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

Jeśli podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w razie zaburzeń żołądka i jelit

Jeśli w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Dionelle, wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, substancje czynne mogą nie być całkowite wchłonięte i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W takim wypadku należy skorzystać z zaleceń dotyczących pominięcia pojedynczej tabletki przedstawionych w punkcie „W razie pominięcia dawki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego, dodatkowego opakowania.

Jak zmienić dzień krwawienia lub opóźnić termin wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić termin wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy po skończeniu jednego opakowania kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu leczniczego Dionelle (bez stosowania przerwy). Wydłużanie okresu do wystąpienia krwawienia z odstawienia może trwać według potrzeby, jednak maksymalnie do zakończenia drugiego blistra. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie. Następnie po normalnej 7-dniowej przerwie należy wznowić regularne przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Dionelle wskazany jest tylko dla pacjentek, które rozpoczęły już miesiączkowanie.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Dionelle nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Dionelle jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz również punkt 4.3.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Dla produktu leczniczego Dionelle nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentek z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność zmiany leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli któryś z nich wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego.

- Nadwrażliwość na dienogest lub etynyloestradiol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 żylnej 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 żylnej 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 (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych 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
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z ciężkimi zaburzeniami metabolizmu lipidów (hipertriglicydermia)
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości)
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Ciąża lub podejrzenie ciąży

Stosowanie produktu leczniczego Dionelle w skojarzeniu 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 Dionelle.

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 Dionelle.

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, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Dionelle w porównaniu z tymi**

produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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 środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (< 50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ograniczone dane epidemiologiczne sugerują, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

Powyższa liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1–2% przypadków.

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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów, tabletek, systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego

¹Punkt 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.

Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	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 Dionelle 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (patrz punkt 4.6).

Objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	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 tętniczne	
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:

- 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, odcieżałość, 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 spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

• Nowotwory

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem HPV. W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak badania przesiewowe szyjki macicy oraz zachowania seksualne, w tym stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji.

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznacznie zwiększone ryzyko względne (Relative Risk, RR = 1,24) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony hormonalny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów leczniczych.

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano łagodne nowotwory wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby.

W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

- Inne stany

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego. Jeśli jednak podczas przyjmowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego wystąpi utrwalone nadciśnienie tętnicze, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano następujące stany lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę podczas stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

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

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny zwiększenie aktywności aminotransferazy (AlAT) ponad 5-krotnie przekraczające górną granicę normy (GGN) występowało znacznie częściej u kobiet

stosujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Dionelle 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 Dionelle w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej 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 hormonalnych produktów antykoncepcyjnych może być zmniejszona w wypadku np. pominięcia dawki (patrz „W razie pominięcia dawki” w punkcie 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz „Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit” w punkcie 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łożeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony hormonalny produkt antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Każda tabletkowa powlekana produktu leczniczego Dionelle zawiera ok. 65 mg laktozy jednowodnej. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować produktu leczniczego Dionelle.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Dionelle

Kobiety leczone którymkolwiek z wymienionych produktów leczniczych powinny tymczasowo stosować – oprócz złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego – mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas przyjmowania produktów leczniczych indukujących enzymy mikrosomalne oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji. Kobiety leczone antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji do 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Jeżeli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, następane opakowanie należy zacząć natychmiast, nie robiąc 7-dniowej przerwy.

Substancje zmniejszające skuteczność produktów antykoncepcyjnych (induktory enzymów i antybiotyki)

- Induktory enzymów (wzrost metabolizmu wątrobowego): może dojść do interakcji z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych; do tych produktów leczniczych należą np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- Także inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich połączenia, zostały zgłoszone jako potencjalnie zwiększające metabolizm wątrobowy.

Substancje zakłócające metabolizm złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów).

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znane inhibitory CYP3A4, jak azolowe, przeciwgrzybicze produkty lecznicze (np. ketokonazol), cymetydyna, werapamil, makrolidy (np. erytromycyna), diltiazem, przeciwdepresyjne produkty lecznicze i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie dienogestu.

Wpływ produktu leczniczego Dionelle na inne produkty lecznicze

Hormonalne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych produktów leczniczych. W efekcie ich stężenia w osoczu i tkankach mogą się zwiększać (np. cyklosporyny) lub zmniejszać (np. lamotrygina). Jednak na podstawie badań *in vitro*, hamowanie enzymów CYP przez dienogest w dawkach terapeutycznych jest mało prawdopodobne.

Inne rodzaje interakcji

Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie produktów antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny może powodować wzrost ryzyka zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dlatego pacjentki, stosujące produkt leczniczy Dionelle, muszą przejść na alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcja z zastosowaniem tylko progestagenu lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem tego skojarzenia produktów leczniczych. Produkt leczniczy Dionelle można zacząć stosować ponownie 2 tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem tego skojarzenia produktów leczniczych.

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Dionelle jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Dionelle, należy przerwać jego stosowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przed zajściem w ciążę stosowały złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży. Dla produktu leczniczego Dionelle nie przeprowadzono jednak takich badań.

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

Karmienie piersią

Złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu, dlatego zasadniczo nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Steroidowe produkty antykoncepcyjne i (lub) ich metabolity mogą w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dionelle nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem, patrz punkt 4.4.

Dane pochodzą z badań klinicznych z zastosowaniem 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu (do których włączono 4942 kobiet) i są co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowaniem produktu leczniczego. Żadnego działania niepożądanego nie sklasyfikowano jako bardzo częstego, ponieważ częstość występowania każdego odnotowanego działania niepożądanego wyliczono na poniżej 1/10.

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania:

<i>Bardzo często</i>	($\geq 1/10$)
<i>Często</i>	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
<i>Niezbyt często</i>	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
<i>Rzadko</i>	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
<i>Bardzo rzadko</i>	($< 1/10\ 000$)
<i>Nieznana</i>	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszano następujące działania niepożądane występujące podczas skojarzonego stosowania 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu w ramach badań klinicznych:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość			
	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy i (lub) zapalenie sromu i pochwy lub inne zakażenia grzybicze sromu i pochwy	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydozy, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, infekcja wirusowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładkokomórkowy macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	anoreksja	
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena, zawroty głowy	udar mózgu, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, suche oko, podrażnienie oczu, oscylopsja	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu	

Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, niedociśnienie	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica i (lub) zator tętnicy płucnej, nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, zaburzenia żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylicacja	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wysypka (w tym wysypka plamista), łysienie, świąd (w tym świąd uogólniony)	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, reakcje skórne, objaw „skórki pomarańczowej” naczynek gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia serca			zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tachykardia	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia (brak	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy,	wydzielina z piersi

		miesiączki), krwawienie śródcykliczne. bolesne miesiączkowanie, powiększenie piersi, torbiele jajników, ból w miednicy, zapalenie pochwy, sromu i pochwy, zmiany w wydzielinie pochwy	ból przydatków macicy, torbiel piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekoktok, zaburzenia miesiączkowania	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie w tym astenia i złe samopoczucie	choroby grypopodobne, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, gorączka, drażliwość	zatrzymanie płynów
Badania diagnostyczne		zmiany masy ciała	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	

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 żylniej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.
- nadciśnienie tętnicze
- hipertriglicerydemia
- zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na opór obwodowy insuliny
- guzy wątroby (łagodne i złośliwe)
- zaburzenia czynności wątroby
- ostuda
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego
- wystąpienie lub nasilenie objawów o nieustalonym związku ze stosowaniem złożonego produktu antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica pęcherzyka żółciowego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otosklerozę związaną z utratą słuchu, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Częstość diagnozowania raka piersi bardzo nieznacznie wzrosła wśród użytkowników hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Rak piersi występuje rzadko u kobiet poniżej 40 lat, dlatego liczba dodatkowych przypadków jest niewielka w stosunku do ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (COC) jest nieznany. W celu uzyskania dalszych informacji, zobacz punkt 4.3 i punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament 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
faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu leczniczego Dionelle. W razie przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz, u młodych dziewcząt, niewielkie krwawienie z dróg rodnych. Nie istnieje antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03AA16

Działanie antykoncepcyjne złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych jest osiągnięte dzięki interakcji kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Środek działa w oparciu o następujące mechanizmy:

- hamowanie owulacji
- zwiększenie gęstości śluzu szyjkowego i zmniejszenie jego przepuszczalności dla plemników
- wywoływanie zmian w obrębie błony śluzowej macicy (endometrium), które mogą prowadzić do uniemożliwienia zagnieżdżenia zapłodnionej komórki jajowej.

Poza zapobieganiem ciąży złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne wykazują kilka korzystnych właściwości (działania niekorzystne opisano w częściach dotyczących ostrzeżeń i działań niepożądanych), które mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru metody kontroli urodzeń. Cykl staje się bardziej regularny, a krwawienia miesięczne często mają mniejsze nasilenie i są mniej bolesne, co może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedoboru żelaza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- **Etynyloestradiol**

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i występuje w ciągu 1,5 do 4 godzin. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia); jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44 %.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu, (około 98 %), lecz niespecyficznie związany z albuminami osocza i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8 do 8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstałe metylowane

i hydroksylowane metabolity występują w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany i siarczany). Klirens wynosi około 2,3 do 7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów. Nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Stosunek metabolitów etynyloestradiolu wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu leczenia, kiedy stężenie etynyloestradiolu w surowicy jest około dwa razy większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

• Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu maksymalne stężenie dienogestu w surowicy występuje po około 2,5 godzinach i wynosi 51 ng/ml. Dostępność biologiczna dienogestu podanego z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitej ilości dienogestu w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu, a 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie dienogestu z białkami osocza. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji i sprzęgania. Powstające metabolity są przeważnie nieaktywne i bardzo szybko usuwane z osocza, dlatego więc w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych istotnych metabolitów poza niezmienionym dienogestem. Całkowity klirens (Cl/F) po jednorazowym podaniu wynosi 3,6 l/h.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym 8,5 do 10,8 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. Stosunek metabolitów wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 3:1. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 14,4 godzin.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. Po przyjęciu produktu leczniczego raz na dobę jego stężenie w surowicy zwiększa się około 1,5 raza i osiąga stan stacjonarny po około 4 dobach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak należy brać pod uwagę, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Czerwień topmilowa 241.05 złożona z:
 Laktozy jednowodnej
 Żelaza tlenku czerwonego (E172)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania odpowiadające cyklowi miesięcznemu po 1 x 21 tabletek, 3 x 21 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
12277 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20128

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/05/2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31/03/2017

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

12/2018