

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dionelle, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 57,170 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 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 ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Dionelle, 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

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Dionelle należy przyjmować w celu antykoncepcji hormonalnej, jak również w celu leczenia kobiet z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu. zgodnie z instrukcją zamieszczoną poniżej. Aby utrzymać skuteczne działanie antykoncepcyjne, należy przestrzegać instrukcji w punkcie „W razie pominięcia dawki”.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni. Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na 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. lub 3. dnia od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Widoczna poprawa 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 oceniać, czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

### **Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle**

- *Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu*  
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).
- *Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego*  
Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Dionelle najlepiej w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, zaś najpóźniej w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek lub po ostatniej nie zawierającej hormonów tabletki poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.
- *Zmiana z pierścienia dopochwowego lub plastra przezskórnego*  
Stosowanie produktu leczniczego Dionelle najlepiej rozpocząć w dniu usunięcia ostatniego pierścienia lub plastra z opakowania przeznaczonego na jeden cykl, ale najpóźniej w dniu, w którym miałyby miejsce następna aplikacja.
- *Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, iniekcja, implant) 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*  
Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

### **W razie pominięcia dawki**

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażył 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 przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

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.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami, w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

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. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

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. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem 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, niemniej jednak w niektórych przypadkach 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.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

### **Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit**

W razie ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć nową tabletkę. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletek przedstawione w punkcie 4.2 „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 wystąpienie krwawienia z odstawienia

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

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić przerwę o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia śródcykliczne oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

## Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Dionelle wskazany jest tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

### *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 zmianę leczenia w tej grupie pacjentek.

## 4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
  - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne lub przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa),
  - choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. *transient ischaemic attack*, TIA),
  - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolinowe, 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.
- Zapalenie trzustki lub zapalenie trzustki w wywiadzie, jeśli jest związane z ciężką hipertriglicerydemią.
- 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.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego Dionelle jest przeciwwskazane z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawir i dazabuwirem, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia

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

W przypadku podejrzewanego lub potwierdzonego żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli rozpoczynane jest leczenie przeciwzakrzepowe, należy rozpocząć stosowanie innej odpowiedniej metody antykoncepcji z uwagi na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

##### Ryzyko żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne produkty, takie jak Dionelle, mogą mieć nawet do 1,6-krotnie wyższy poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy produktów leczniczych z najniższym ryzykiem żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem produktu leczniczego Dionelle, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, oraz że ryzyko żylnego 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 środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jednakże 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 w małych dawkach (< 50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

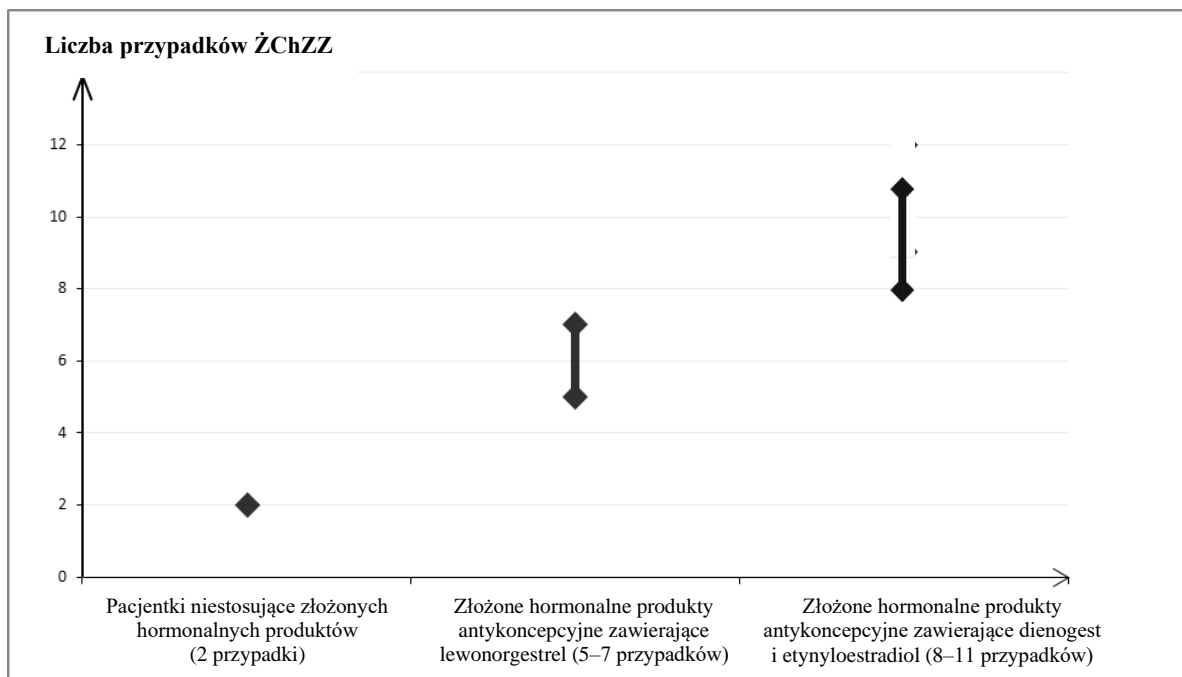
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują niskie dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6<sup>1</sup> kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się<sup>2</sup>, że spośród 10 000 kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradiol, u 8 do 11 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1–2% przypadków.

#### Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Na podstawie danych z metaanalizy szacuje się, że ryzyko ŻChZZ u pacjentek stosujących Dionelle jest nieznacznie wyższe w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (współczynnik zagrożenia 1,57 przy ryzyku w zakresie od 1,07 do 2,30).

### **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 Dionelle 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**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek 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 takich sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek 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 Dionelle nie przerwano 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 żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

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

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

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

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;

- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

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

Niektóre z tych objawów (np. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

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

### **Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

### **Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie	Należy zalecić kobietom, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	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	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta



w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	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 leku.
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 zdrtwienie 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 obojgu 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 mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące tego, w jakim stopniu zachowania seksualne oraz inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), sprzyjają zwiększeniu tego ryzyka.

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (*Relative Risk*, RR=1,24) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznanych raków piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne

w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej, należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

- Inne stany

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, ale rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego. Jednakże, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u osób z nadciśnieniem brak jest odpowiedniej reakcji na leczenie przeciwnadciśnieniowe, przy stale podwyższonych wartościach ciśnienia tętniczego krwi lub znacznym zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi, należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami a stosowaniem złożonego doustnego środka 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.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka 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 doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgłaszano zaostrzenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia 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 skontaktowała 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 doustnych środków antykoncepcyjnych.

Każda tabletkowa powlekana produktu leczniczego Dionelle zawiera 57,17 mg laktozy jednowodnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Każda tabletkowa powlekana produktu leczniczego Dionelle zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **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, na 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 doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

### **Zaburzenia cyklu miesięczkowego**

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków 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 łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka 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 doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

### **Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Dionelle**

Może dojść do interakcji z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych; to z kolei może skutkować krwawieniami śródcyklicznymi i (lub) nieskutecznością antykoncepcyjną.

#### Postępowanie

Indukcję enzymów można zaobserwować po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

#### Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować, oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę zapobiegania ciąży. Mechaniczną metodę antykoncepcji należy stosować przez cały okres leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeżeli okres leczenia wykracza poza okres stosowania jednego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy rozpocząć natychmiast po zakończeniu poprzedniego, bez zachowania przerwy w przyjmowaniu tabletek.

#### Leczenie długotrwałe

U kobiet leczonych długotrwałe substancjami czynnymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

*Przykłady substancji zwiększających klirens złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (i prowadzących — wskutek indukowania enzymów — do zmniejszenia skuteczności złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych)*

Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Przykłady substancji o zmiennym wpływie na klirens złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych*

W przypadku jednoczesnego podawania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiele inhibitorów proteazy HIV/HCV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy może powodować zwiększenie lub zmniejszenie stężenia estrogenu lub progestagenu w osoczu. Zmiany te mogą w niektórych przypadkach być klinicznie istotne.

Z tego powodu należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HCV, w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości kobiety stosujące inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

*Substancje zmniejszające klirens złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu lub progestagenu, albo obu tych hormonów w osoczu.

Wykazano, że dawka etorykoksylu od 60 do 120 mg/dobę zwiększa stężenie etynyloestradiolu w osoczu 1,4 do 1,6-krotnie podczas jednoczesnego przyjmowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

### **Wpływ produktu leczniczego Dionelle na inne produkty lecznicze**

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych produktów leczniczych. W związku z powyższym, stężenia w osoczu i tkankach mogą się zwiększać (np. cyklosporyny) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Jednak na podstawie danych z badań in vitro hamowanie enzymów CYP przez dienogest jest mało prawdopodobne w dawkach terapeutycznych.

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

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Dionelle muszą, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych, zmienić metodę stosowanej antykoncepcji na alternatywną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie tabletek Dionelle można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

### **Inne rodzaje interakcji**

#### Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie środków 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.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produkt leczniczy Dionelle jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Dionelle, należy przerwać jego stosowanie.

Obszerne badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego przyjęcia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały negatywny wpływ w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3).

Na podstawie tych danych z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działania niepożądanego z powodu działania hormonalnego składników czynnych. Niemniej ogólne doświadczenie dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie dostarczyło dowodów na faktyczny negatywny wpływ na ludzi.

Podjęmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Dionelle 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, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niewielkie

ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Ilości te mogą mieć wpływ na dziecko. Z tego względu produktu leczniczego Dionelle nie należy stosować, dopóki kobieta całkowicie nie zakończy karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942), w których podawano etynyloestradiol/dienogest w postaci doustnego środka antykoncepcyjnego, podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). Dodatkowe działania niepożądane zidentyfikowane wyłącznie podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, dla których częstość występowania nie została oszacowana, są wymienione w kolumnie częstość „nieznana”.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA v. 12.0)	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy i (lub) zapalenie sromu i pochwy, kandydoza 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, zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcja wirusowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	Zaostrzenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne			wiryliczacja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	anoreksja	

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> (MedDRA v. 12.0)	<b>Często</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Niezbyt często</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Rzadko</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, migrena	udar mózgu, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia	
Zaburzenia oka			zespół suchego oka, podrażnienie oczu, oscylopsja, zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tachykardia <sup>3</sup>	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, niedociśnienie	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, 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 <sup>4</sup> , nudności, wymioty, biegunka	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka <sup>5</sup> , świąd <sup>6</sup>	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw „skórki pomarańczowej”, naczylniak gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> (MedDRA v. 12.0)	<b>Często</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Niezbyst często</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Rzadko</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi <sup>7</sup>	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia <sup>8</sup> , krwawienie śródcykliczne <sup>9</sup> , powiększenie piersi <sup>10</sup> , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, upławy, torbiel jajnika, ból w miednicy	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiel piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekotok, zaburzenia, miesiączkowania	wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie <sup>11</sup>	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, choroby grypopodobne, zapalenie, gorączka, drażliwość	zatrzymanie płynów
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, wahania masy ciała	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			ujawnienie obecności dodatkowej piersi	

<sup>3</sup> w tym zwiększona częstość pracy serca

<sup>4</sup> w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha, dyskomfort i (lub) wzdęcie

<sup>5</sup> w tym wysypka plamista

<sup>6</sup> w tym świąd uogólniony

<sup>7</sup> w tym dyskomfort i tkliwość piersi

<sup>8</sup> w tym menorrhagia, hypomenorrhoea, oligomenorrhoea i brak miesiączki

<sup>9</sup> w tym krwawienie z pochwy, krwawienie i krwotok maciczny

<sup>10</sup> w tym przekrwienie i obrzmienie piersi

<sup>11</sup> w tym astenia i złe samopoczucie

W celu opisanego danego działania niepożądanego zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA (wersja 12.0). Nie wymieniono synonimów ani powiązanych stanów, aczkolwiek należy je również wziąć pod uwagę.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane, zostały one omówione w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

#### *Nowotwory*

- Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko



u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany.

- Guzy wątroby (łagodne i złośliwe)
- Rak szyjki macicy

#### *Inne*

- Kobiety z hipertriglicydemią (wzrasta ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych)
- Nadciśnienie tętnicze
- Wystąpienie lub pogorszenie objawów, których związek ze stosowaniem COCs nie jest rozstrzygnięty: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica pęcherzyka żółciowego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza związana z utratą słuchu
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.
- Zaburzenia funkcji wątroby
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinoporność obwodową
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Ostuda

#### *Interakcje*

Skutkiem interakcji między innymi lekami (induktorami enzymów) a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może być krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) niepowodzenie antykoncepcji (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, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ostra toksyczność etynyloestradiolu i dienogestu po podaniu doustnym jest bardzo niewielka. Jeśli, przykładowo, dziecko przyjmie jednocześnie kilka tabletek produktu leczniczego Dionelle, wystąpienie objawów toksyczności jest mało prawdopodobne. Objawy, które mogą wystąpić w takim przypadku, to nudności i wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Swoiste leczenie nie jest zazwyczaj wymagane. W razie potrzeby należy stosować terapię wspomagającą.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA16

W przypadku wszystkich hormonalnych metod antykoncepcji wskaźnik niepowodzeń jest bardzo niski, jeśli są one przyjmowane zgodnie z instrukcją. Jeśli nie są przyjmowane zgodnie z instrukcją (np. pominięcie tabletki), wskaźnik niepowodzeń może być wyższy.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu wyliczono następujący wskaźnik Pearl'a:

Nieskorygowany wskaźnik Pearl'a: 0,454 (górną granicą ufności 95%: 0,701)

Skorygowany wskaźnik Pearl'a: 0,182 (górną granicą ufności 95%: 0,358)

Produkt leczniczy Dionelle to złożony doustny środek antykoncepcyjny zawierający etynyloestradiol i progestagen dienogest.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Dionelle jest osiągnięte dzięki interakcji różnych czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Działanie antyandrogenne skojarzenia etynyloestradiolu/dienogestu wynika m.in. ze zmniejszenia stężenia androgenów w surowicy krwi. Wieloośrodkowe badanie z zastosowaniem 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu wykazały znaczące ustąpienie objawów trądziku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, jak również pozytywny wpływ na łojotok.

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, która w porównaniu do innych syntetycznych progestagenów w badaniach *in vitro* wykazuje 10 do 30 razy słabsze powinowactwo do receptora progesteronowego. Dane z badań *in vivo* prowadzonych na zwierzętach wykazały silne działanie progestagenne i działanie antyandrogenne. W warunkach *in vivo* dienogest nie wykazuje istotnego działania androgenowego, mineralokortykoidowego ani glikokortykoidowego.

Dawkę samego dienogestu, hamującą owulację, określono na 1 mg/d.

W wyniku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) ryzyko raka endometrium i raka jajnika jest zmniejszone. Kwestia, czy ma to zastosowanie również w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w mniejszych dawkach, wymaga wciąż potwierdzenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Etynyloestradiol

### Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy krwi 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 mc.

### 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 (glukuronidy i siarczany). Klirens wynosi około 2,3 do 7 ml/min/kg.

### Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi 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 krwi 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 krwi, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitej ilości dienogestu w surowicy krwi 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 krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu wydalana jest przez nerki w postaci w niezmienionej. Po doustnym podaniu dawki 0,1 mg na kg masy ciała stosunek wydalania przez nerki do wydalania z kałem wynosi 3,2. Około 86% podanej dawki jest wydalane w ciągu 6 dni, przy czym główna frakcja (42%) jest wydalana głównie z moczem w okresie pierwszych 24 godzin.

#### Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,5 krotnie i osiąga stan stacjonarny po około 4 dobach.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przedkliniczne z etynyloestradiolem i dienogestem wykazały oczekiwane działanie estrogenne i progestagenne.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego 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**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K 30  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Magnezu stearynian

#### Skład otoczki

AquaPolish white 014.17 MS, o składzie:  
Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Talk  
Olej bawełniany uwodorniony  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Opakowania odpowiadające cyklowi miesięcznemu po 21 tabletek powlekanych, 3 x 21 tabletek powlekanych lub 6 x 21 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **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**

Pozwolenie nr 25623

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.10.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.01.2020

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

26.10.2022