

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: dienogest, etynyloestradiol.

Jedna tabletki powlekana zawiera:

Dienogest: 2,0 mg

Etynyloestradiol: 0,03 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (60,90 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierające substancje czynną: białe, okrągłe tabletki powlekane o rozmiarze około 5,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja hormonalna.
- Leczenie umiarkowanie ciężkiego trądziku u kobiet, u których brak przeciwwskazań do leczenia doustnymi produktami leczniczymi zapobiegającymi ciąży i po wcześniejszym niepowodzeniu związanym z przeprowadzeniem odpowiedniego leczenia skóry.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Dawkowanie i sposób podania

Jedna tabletki na dobę przez 21 kolejnych dni.

Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu.

Dzień przyjęcia pierwszej tabletki powinien odpowiadać oznaczeniu tabletki na blistrze, np. „Pn” – Poniedziałek.

Dawkowanie należy kontynuować zgodnie z kierunkiem strzałki na blistrze aż do przyjęcia wszystkich tabletek z blistra.

Po przyjęciu 21 tabletek należy zastosować 7-dniową przerwę. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle od 2. do 4. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki.

Niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia nastąpiło, następny blister leku rozpoczyna się po zakończeniu 7-dniowej przerwy w stosowaniu leku.

W trakcie 7-dniowej przerwy zachowane jest działanie antykoncepcyjne.

4.2.2 Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Diener

- jeśli pacjentka nie stosowała hormonalnej metody zapobiegania ciąży w poprzednim miesiącu:

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięcznego). Jeśli produkt leczniczy jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami, działanie antykoncepcyjne rozpoczyna się od 1. dnia stosowania.

Jeśli początek stosowania przypada pomiędzy 2. a 5. dniem cyklu, przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej, mechanicznej metody zapobiegania ciąży.

- Przejście z innego złożonego produktu leczniczego zapobiegającego ciąży na hormonalny produkt leczniczy zapobiegający ciąży (złożony, doustny produkt leczniczy zapobiegający ciąży, wkładki domaciczne, systemy transdermalne, plastry).

W zależności od typu złożonego produktu leczniczego zapobiegającego ciąży używanego uprzednio, zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Diener w 1. dniu po zwykle stosowanej przerwie w przyjmowaniu tabletek, w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną lub ostatniej tabletki placebo w ramach poprzedniego złożonego doustnego produktu leczniczego zapobiegający ciąży. W razie uprzedniego stosowania plastra lub wkładki domaciczej, przyjęcie produktu leczniczego Diener powinno nastąpić w dniu następującym po zwykłej przerwie w stosowaniu wkładki lub plastra.

- Przejście z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, implant, iniekcja) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen.

W razie uprzedniego stosowania minitabletki, przejście na stosowanie produktu leczniczego Diener możliwe jest w dowolnym dniu cyklu, jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, przyjmowanie produktu leczniczego Diener należy rozpocząć w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Niemniej jednak w takich przypadkach konieczne jest stosowanie dodatkowej, mechanicznej metod zapobiegania ciąży przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Diener.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie produktu leczniczego Diener można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku, nie zaleca się stosowania żadnych dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6: „Stosowanie w trakcie karmienia piersią”)

Ponieważ ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej zwiększa się zaraz po porodzie, stosowania doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży nie należy rozpoczynać przed upływem 21 do 28 dni po porodzie u matek niekarmiących piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W trakcie pierwszych 7 dni przyjmowania leku należy stosować dodatkowo mechaniczną metodę zapobiegania ciąży. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego spontanicznego krwawienia miesięczkowego.

4.2.3 Długość stosowania

Produkt leczniczy Diener można stosować tak długo, jak długo istnieje taka potrzeba, lub do momentu wystąpienia przeciwwskazań (patrz punkt 4.4.4, regularne badania kontrolne).

4.2.4 Postępowanie w razie pominięcia dawki

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Diener może być osłabione w razie nieregularnego stosowania.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kolejne tabletki należy stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, nie ma gwarancji skutecznej ochrony antykoncepcyjnej. Możliwość zajścia w ciążę jest większa jeśli dzień w którym pominięto tabletkę jest bliższa 7-dniowej przerwy.

Jeśli zwykle występujące krwawienie nie pojawia się po pominiętej dawce, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem kolejnego blistra.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletki należy postępować zgodnie z następującymi dwiema zasadami:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Należy regularnie przyjmować tabletki przez co najmniej 7 dni aby zapobiec hamowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

W razie pominięcia zastosowania tabletek należy postępować zgodnie z poniższymi wskazówkami:

Należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek w ciągu doby. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować niehormonalną metodę zapobiegania ciąży.

Jeśli pominięcie przyjęcia tabletki nastąpiło jednokrotnie w drugim tygodniu cyklu, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod zapobiegania ciąży.

Jeśli nastąpiło pominięcie przyjęcia więcej niż jednej tabletki, do wystąpienia krwawienia należy stosować dodatkową niehormonalną metodę zapobiegania ciąży.

1. Jeśli pozostało mniej niż 7 dni od dnia pominięcia dawki do końca blistra, należy natychmiast rozpocząć kolejny blister (bez przerwy) w kolejnym dniu od dnia przyjęcia ostatniej tabletki z poprzedniego blistra. Bardzo prawdopodobne jest, że u pacjentki nie wystąpi krwawienie miesięczne do momentu zakończenia kolejnego blistra, jednakże mogą występować krwawienia śródcykliczne lub plamienia.
2. Alternatywnie, przyjmowanie tabletek z bieżącego blistra może zostać przerwane i rozpoczęta 7-dniowa przerwa. Po upływie okresu do 7 dni (włączając dzień pominięcia tabletki), należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego z kolejnego blistra.

4.2.5 Postępowanie w razie wystąpienia wymiotów lub biegunki

W razie wymiotów lub ciężkiej biegunki występującej w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego Diener, wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite, dlatego należy zastosować dodatkowe metody zapobiegania ciąży. Ponadto, obowiązują te same zalecenia, co w przypadku jednokrotnego pominięcia zastosowania tabletki (patrz również punkt 4.2.4). Aby zachować dotychczasowy schemat dawkowania produktu leczniczego, należy przyjąć dodatkowe tabletki z innego blistra. W razie przewlekłych lub nawracających problemów w obrębie układu pokarmowego, należy zastosować dodatkowo niehormonalne metody zapobiegania ciąży i zwrócić się do lekarza.

4.2.6 Opóźnienie wystąpienie krwawienia

Aby spowodować opóźnienie krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu leczniczego Diener bez przerwy. Krwawienie z odstawienia można odraczać zgodnie z potrzebą, ale tylko do zakończenia tabletek z drugiego blistra. W trakcie tego czasu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Po zwykle stosowanej 7-dniowej przerwie, należy stosować produkt leczniczy jak dotychczas.

4.3 **Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- Występowanie lub w razie ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - o 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
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o 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)
 - o Tętnicze 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
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Palenie tytoniu (patrz punkt 4.4).
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, jeśli wiąże się z ciężką hipertrójglicydemią.
- Aktualna lub przebyta choroba wątroby (do momentu powrotu wyników biochemicznych testów czynności wątroby do prawidłowych wartości, także objawy choroby Dubin-Johnson’a lub Rotor’a).
- Występujące aktualnie lub w przeszłości guzy wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów narządów płciowych (np. piersi lub nowotworów endometrium).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.
- Brak miesiączki o nieustalonej przyczynie.

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 Diener.

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 Diener.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron powoduje najmniejsze ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dotychczas nie porównano ryzyka stosowania produktu leczniczego Diener z produktami małego ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów o najniższym ryzyku żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że pacjentka jest świadoma ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, wpływu współistniejących czynników ryzyka, oraz zwiększonego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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 dłużej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych 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 wskazują, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest może być podobne jak w przypadku środków zawierających lewonorgestrel.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest mniejsza niż spodziewana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne bardzo rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy innych naczyń, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub żył i tętnic 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 Diener 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).

¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w ciągu 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.

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 Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współwystępującymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowanie produktu leczniczego Diener 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 żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u

kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Diener 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 tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły tytoniu, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

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

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

Pacjentki z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, galaktozy, niedoborem laktazy, niedoborem sacharazy-izomaltazy, upośledzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować produktu leczniczego Diener.

4.4.1 Przyczyny natychmiastowej konieczności przerwania stosowania produktu leczniczego Diener (poza wymienionymi w punkcie 4.3).

- Stwierdzona ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Pierwsze objawy zapalenia żył lub objawy prawdopodobnej zakrzepicy (w tym zakrzepicy w obrębie spojówek), zatorowość płucna lub zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4.3.1).
- Przewlekłe zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (wartości większe niż 140/90 mmHg). Kontynuacja leczenia złożonym produktem leczniczym zapobiegającym ciąży może nastąpić po osiągnięciu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia nadciśnienia.
- Planowany zabieg operacyjny (planowany, co najmniej za 4 tygodnie) i (lub) długi okres unieruchomienia (np.: po wypadku). Kontynuacja stosowania powinna być podjęta nie wcześniej niż 2 tygodnie po osiągnięciu całkowitej zdolności ruchowej.
- Pierwsze objawy nasilenia migreny.
- W razie bólów głowy występujących z nietypową częstością, nietypowym czasem trwania lub intensywności, lub w razie nagłego wystąpienia ogniskowych objawów neurologicznych (możliwe pierwsze objawy udaru).
- Silny ból nadbrzusza, powiększenie wątroby lub krwawienie wewnątrz jamy brzusznej (możliwe objawy guzów wątroby, patrz punkt 4.4.3.2).
- Żółtaczka, zapalenia wątroby, ogólne reakcje skórne (świąd), zastój żółci, nieprawidłowe wartości parametrów czynności wątroby. W razie upośledzonej czynności wątroby, metabolizm hormonów steroidowych jest zmniejszony.
- Ciężka cukrzyca.
- Nowo zdiagnozowana lub nawracająca porfiria.

4.4.2 Warunki, czynniki ryzyka wymagające specjalnego nadzoru lekarskiego

- Choroby serca lub nerek, gdyż substancja aktywna etynyloestradiol może powodować zatrzymanie płynów.
- Zapalenie żył powierzchniowych, silnie manifestująca się tendencja do tworzenia się żylaków, krwawienia śródcykliczne (możliwe objawy zakrzepicy).
- Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (wartości większe niż 140/90 mmHg).
- Problemy z metabolizmem tłuszczów. U pacjentek z problemami związanymi z metabolizmem tłuszczów, etynyloestradiol zawarty w produkcie leczniczym Diener może spowodować gwałtowne zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu i jednocześnie zapalenie trzustki oraz inne komplikacje (patrz również punkt 4.3).
- Anemia sierpowatokrwinkowa.
- Przebyte choroby wątroby.
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Migrena.
- Depresja. Należy wyjaśnić, czy wystąpienie depresji wiąże się ze stosowaniem produktu leczniczego Diener. W razie potrzeby należy zastosować inne, niehormonalne metody zapobiegania ciąży.
- Zmniejszona tolerancja glukozy lub cukrzyca. Ponieważ złożone produktu lecznicze stosowane w zapobieganiu ciąży mogą wpłynąć na obwodową oporność na insulinę i

tolerancję glukozy, może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub innych produktów leczniczych stosowanych w cukrzycy.

- Palenie tytoniu (patrz również punkt 4.4.3).
- Padaczka. W razie zwiększenia częstości występowania napadów padaczki wraz ze stosowaniem produktu leczniczego Diener, należy rozważyć zastosowanie innych metod zapobiegania ciąży.
- Płaszawica Sydenhama.
- Przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita).
- Zespół hemolityczno-mocznicowy.
- Mięśniak macicy.
- Otoskleroza.
- Długotrwałe unieruchomienie (patrz również punkt 4.4.1).
- Otyłość.
- Układowy toczeń rumieniowaty.
- Wiek powyżej 40 lat.

4.4.3.2 Nowotwory

Nowotwory piersi

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang., *Relative Risk*, RR=1,24) wystąpienia raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne produktu leczniczego. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu leczniczego zapobiegającego ciąży. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia, zwiększona liczba diagnoz raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony, doustny produkt leczniczy stosowany w zapobieganiu ciąży jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi.

Nowotwory szyjki macicy

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem HPV (ang. - Human Papilloma Virus) długotrwałe stosujących złożone, doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży. Jednakże, wciąż istnieją wątpliwości dotyczące wpływu dodatkowych czynników ryzyka, takich jak zachowania seksualne – liczba partnerów lub stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji (patrz również punkt 4.4.4).

Nowotwory wątroby

U kobiet stosujących złożone, doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży w rzadkich przypadkach opisywano występowanie niezłośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Badania wykazały zwiększone ryzyko rozwoju raka komórek wątroby w razie długotrwałego stosowania doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży, ale przypadki wystąpienia takich nowotworów są skrajnie rzadkie.

4.4.3.3 Inne stany

Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi

Nadciśnienie tętnicze krwi obserwowano szczególnie u kobiet w starszym wieku przyjmujących doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży długotrwałe. Badania wykazały, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi zwiększa się wraz z rosnącą zawartością progestagenu. Kobietom ze stwierdzonymi w przeszłości chorobami związanymi z nadciśnieniem tętniczym lub określonymi chorobami nerek powinno zalecać się stosowanie innych metod zapobiegania ciąży (patrz pkt. 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Ostuda

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 produktów leczniczych zapobiegających ciąży.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, egzogenny estrogen może powodować wystąpienie lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Nieregularne miesiączki

Krwawienie śródcykliczne lub plamienie obserwowano u pacjentek stosujących doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży zwłaszcza w pierwszym miesiącu trwania terapii, dlatego analiza tych krwawień jest zasadna po upływie okresu leczenia wynoszącym około 3 miesięcy. Znaczenie może mieć typ oraz dawka progestagenu. W razie długotrwałych lub nawracających zaburzeń krwawienia miesięcznego następujących po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć wpływ czynników niehormonalnych oraz w razie jakichkolwiek nietypowych krwawień należy przeprowadzić należyłą diagnostykę w celu wykluczenia zmian nowotworowych lub ciąży. Jeśli zostaną one wykluczone, można kontynuować stosowanie produktu leczniczego Diener lub zastąpić go innym hormonalnym produktem leczniczym zapobiegającym ciąży. Krwawienie śródcykliczne może świadczyć o zmniejszonej skuteczności (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Niektóre pacjentki mogą nie krwawić podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeśli produkt leczniczy Diener nie był stosowany zgodnie z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2.1 przed pierwszym brakiem krwawienia, lub jeśli krwawienie nie wystąpi w trakcie dwóch kolejnych cykli, przed rozpoczęciem kolejnej dawki produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Po przerwaniu stosowania doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży, powrót do prawidłowego cyklu może trwać pewien okres czasu.

4.4.3.4 Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży może być zmniejszona w przypadku:

- pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2.4),
- wymiotów lub biegunki (patrz 4.2.5)
- lub jednoczesnego stosowania niektórych leków (patrz punkt 4.5).

W razie jednoczesnego stosowania doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży oraz wszelkich produktów zawierających ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), należy zalecić stosowania niehormonalnych, metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

4.4.4 Badanie lekarskie, konsultacje

Przed pierwszym lub ponownym rozpoczęciem stosowania doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży należy zebrać dokładny wywiad lekarski (włączając wywiad rodzinny). Badanie powinno obejmować pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz badanie pod kątem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Diener 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 zalecić 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy skonsultować jednocześnie stosowane leki w celu wykrycia możliwych interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na Diener

Interakcje mogą wystąpić z lekami, które indukują enzymy mikrosomalne, co może doprowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych oraz do krwawienia śródcyklicznych i (lub) braku antykoncepcji.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być obserwowana już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymów obserwuje się w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu terapii indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Krótkotrwałe leczenie

Podczas stosowania produktów leczniczych indukujących enzymy kobiety powinny tymczasowo stosować metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonej doustnej terapii antykoncepcyjnej. Metoda mechaniczna musi być stosowana przez cały czas jednoczesnego leczenia i przez 28 dni po jego zaprzestaniu.

Jeżeli terapia wykracza poza ilość tabletek aktywnych w opakowaniu ze złożoną doustną terapią antykoncepcyjną, należy odrzucić tabletki placebo i od razu rozpocząć kolejne opakowanie ze złożoną doustną terapią antykoncepcyjną.

Długotrwałe leczenie

U kobiet stosujących długotrwałe leczenie substancjami aktywnymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcyjnej.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (obniżona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz rytonawir, newirapina i efawirenz stosowane w leczeniu HIV, oraz prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina okskarbazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Leki, które zwiększają motorykę przewodu pokarmowego, np. metoklopramid, mogą zmniejszać stężenie produktu leczniczego Diener w surowicy.

Substancje o zmiennym wpływie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

W przypadku jednoczesnego stosowania z złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele kombinacji inhibitorów proteazy HIV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym kombinacji inhibitorów wirusa HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów i progestyn w osoczu. W niektórych przypadkach skumulowany efekt tych zmian może być klinicznie istotny.

W związku z tym, w celu wykrycia możliwych interakcji oraz wprowadzenia związanych z tym zaleceń, należy konsultować informacje o przepisywanych i jednocześnie stosowanych produktach leczniczych w leczeniu HIV/HCV. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące inhibitory proteazy lub nie-nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji mechanicznej.

Następujące substancje czynne mogą zwiększyć osoczowe stężenie steroidów płciowych zawartych w produkcie leczniczym Diener:

- substancje czynne hamujące przyłączanie reszty siarczanowej do cząsteczki etynyloestradiolu w ścianie układu pokarmowego, np.: kwas askorbowy lub paracetamol.
- atorwastatyna (zwiększa pole pod krzywą AUC etynyloestradiolu o 20%)
- substancje czynne hamujące aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby takie jak: leki przeciwgrzybicze imidazolowe (np.: flukonazol), indynawir i troleandomycyna.

Steroidy płciowe zawarte w produkcie leczniczym Diener mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych

- poprzez hamowanie wątrobowych enzymów mikrosomalnych wpływając na zwiększenie stężenia takich substancji czynnych jak diazepam (i niektóre inne benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i glikokortykosteroidy.
- indukując glukuronidację i powodując zmniejszenie stężenia w osoczu np.: klofibratu, paracetamolu, morfiny, lorazepamu (podobnie jak i innych benzodiazepin) i lamotryginy.

Badania in vitro wykazały, że dienogest w odpowiednich stężeniach nie hamuje cytochromu P-450, w wyniku czego nie należy spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych leków.

Może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub innych leków stosowanych w cukrzycy w związku z wpływem na tolerancję glukozy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie doustnych złożonych produktów leczniczych zapobiegających ciąży może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym badania biochemiczne wątroby, tarczycy, czynności nadnerczy i nerek, stężenia białek nośnikowych w osoczu, np.: globulin wiążących kortykosteroidy i frakcje lipidowe lub lipoproteinowe, metabolizmu węglowodanów, koagulacji i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj mieszczą się w granicach normy laboratoryjnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Diener w ciąży.

Należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed zastosowaniem tego leku. Jeśli w trakcie terapii pacjentka zajdzie w ciążę, stosowanie leku należy natychmiast przerwać.

Badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek stosujących doustne produkty lecznicze zapobiegające ciąży przed zajściem w ciążę.

Większość ostatnio przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazały działania teratogennego w razie niezamierzonego stosowania w wczesnej ciąży. Takie badania nie zostały jednak przeprowadzone dla produktu leczniczego Diener.

Dostępne są zbyt ograniczone dane pozwalające wysnuć wnioski dotyczące negatywnego wpływu stosowania produktu leczniczego Diener na ciążę, zdrowie płodu lub noworodka. Aktualnie brak jest danych epidemiologicznych.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ niepożądany na przebieg ciąży i laktację (patrz punkt 5.3). Opierając się na wynikach eksperymentalnych badań na zwierzętach nie można wykluczyć niepożądanego wpływu hormonalnego substancji czynnych leku. Jednakże doświadczenia związane ze stosowaniem złożonych, doustnych produktów leczniczych zapobiegających ciąży stosowanych w ciąży nie dowiodły wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Diener należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Diener nie należy stosować w trakcie karmienia piersią, ponieważ może on wpływać na zmniejszenie ilości wytwarzanego pokarmu oraz niewielkie ilości substancji czynnych mogą przenikać do pokarmu. Jeśli to możliwe należy stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Diener nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane, patrz punkt 4.4

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 niedokrwiennego, zakrzepicy żylnych oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942) z produktem leczniczym Diener stosowanym w celu zapobiegania ciąży i leczeniu trądziku jest wyszczególniona w tabeli poniżej. W klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następujące uszeregowanie: Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy, działania niepożądane są przedstawione zgodnie z malejącą częstością występowania.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA w. 12.0)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy i (lub) zapalenie sromu i pochwy, kandydoza pochwy lub objawy zakażenia grzybiczego 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 gładkokomórkowy macicy, tłuszczak piersi,	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylizm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	Jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenna, 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			suchość oczu, podrażnienie oczu, osyclopsja, 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 ¹	
Zaburzenia naczyniowe		Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (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 żołądkowo-jelitowe		ból brzucha ² , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka ³ , świąd ⁴	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw celulitis „skórki pomarańczowej”, naczyniak gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból kończyn,	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi ⁵	nieregularne krwawienia miesięczne ⁶ , krwawienie śródcykliczne ⁷ , powiększenie piersi ⁸ , 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 gruczołu sutkowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie ⁹	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, choroby grypopodobne, zapalenie, gorączka, drażliwość	zatrzymanie płynów
Badania diagnostyczne		Zmiana masy ciała ¹⁰	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i			„dodatkowy sutek”	

genetyczne				
------------	--	--	--	--

¹ w tym zwiększona częstość pracy serca

² w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha, dyskomfort, wzdęcie

³ w tym wysypka plamista

⁴ w tym świąd uogólniony

⁵ w tym dyskomfort i tkliwość piersi

⁶ w tym menorrhagia, hypomenorrhoea, oligomenorrhoea i brak miesiączki

⁷ w tym krwawienie z pochwy, krwawienie i krwotok maciczny

⁸ w tym przekrwienie/obrzemie piersi

⁹ w tym astenia i złe samopoczucie

¹⁰ w tym zwiększenie, zmniejszenie i wahania masy ciała

W celu opisania niektórych działań niepożądanych zostały odpowiednio użyte wyrażenia zgodne z MedDRA, wersja 12.0. Synonimy ani objawy poboczne nie zostały wymienione, ale powinny zostać wzięte pod uwagę.

Poniższe poważne działania niepożądane były zgłaszane u kobiet stosujących doustne, złożone produkty lecznicze zapobiegające ciąży (ang. combined oral contraceptives – COCs), są omówione w punkcie 4.4:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa
- zdarzenia mózgowo-naczyniowe
- nadciśnienie tętnicze
- hipertriglicydemia
- zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na oporność obwodową 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
- wystąpienia lub pogorszenia 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, otosklerozą związaną z utratą słuchu, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Częstość zdiagnozowania nowotworu piersi jest zwiększona u pacjentek stosujących doustne produktu lecznicze zapobiegające ciąży. Ponieważ nowotwór piersi rzadko występuje u kobiet w wieku poniżej 40 lat, ilość dodatkowych przypadków jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem COC jest nieznan. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.3 i 4.4.

Interakcje

Występowanie krwawień śródcyklicznych i (lub) braku antykoncepcji może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania u dzieci i pacjentek dorosłych mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból żołądka, senność i (lub) zmęczenie, oraz krwawienie z dróg rodnych u dziewcząt i dorosłych kobiet. Nie istnieje antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, produkty złożone. Kod ATC: G03AA

Produkt leczniczy Diener jest skutecznym produktem leczniczym o działaniu antyandrogennym stosowanym w celu zapobiegania ciąży w skład którego wchodzi estrogen: etynyloestradiol i pregestagen: dienogest.

Działanie zapobiegające ciąży produktu leczniczego Diener osiągnęte jest dzięki współistnieniu kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i wydzielania śluzu w drogach rodnych. Działanie antyandrogenne produktu złożonego z etynyloestradiolu i dienogestu polega między innymi na zmniejszeniu stężenia androgenów w surowicy krwi. W badaniach wielośrodkowych z użyciem produktu leczniczego Diener wykazano znaczne złagodzenie objawów z lekkich do słabnących w przypadku trądziku oraz pozytywne efekty leczenia łojotokowego zapalenia skóry.

Etynyloestradiol

Etynyloestradiol jest silnie działającym doustnym syntetycznym estrogenem. Podobnie jak w przypadku naturalnie występującego estradiolu, etynyloestradiol działa proliferacyjnie na nabłonek żeńskich organów płciowych. Stymuluje wytwarzanie śluzu zmniejsza jego lepkość i zwiększa gęstość. Etynyloestradiol stymuluje rozwój przewodów mlecznych i hamuje laktację, wzmacnia zatrzymanie płynów pozakomórkowych. Etynyloestradiol wpływa na metabolizm węglowodanów i lipidów, hemostazę, układ renino-angiotensyno-aldosteronowy oraz białka nośnikowe w osoczu.

Dienogest

Dienogest jest pochodną nortestosteronu o 10 do 30-krotnie mniejszym powinowactwie do receptora progesteronowego w warunkach in vitro w porównaniu do innych progestogenów syntetycznych. Badania na zwierzętach in-vivo wykazały silne działanie progestogenowe i antyandrogenowe. Dienogest in vivo nie ma znaczącego działania androgenowego, mineralokortykosteroidowego lub glikokortykosteroidowego.

W monoterapii dawka hamująca owulację w przypadku dienogestu wynosi 1 mg na dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest natychmiast i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy krwi wynosi około 67 pg/ml i jest osiągane w ciągu 1,5 do 4 godzin od momentu przyjęcia produktu leczniczego Diener.

Etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany podczas wchłaniania oraz w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę, jego średnia biodostępność 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 w tym procesie metylowane i hydroksylowane metabolity występują w surowicy krwi w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany i siarczany). Etynyloestradiol jest przedmiotem krążenia jelitowo-wątrobowego.

Wydalenie

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

- Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest natychmiastowo i praktycznie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu produktu leczniczego Diener maksymalne stężenie dienogestu w surowicy krwi występuje po około 2,5 godzinach i wynosi 51 ng/ml. Całkowita biodostępność 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. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji i sprzęgania do nieaktywnych endokrynologicznie metabolitów. 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.

Wydalenie

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu wydala się w postaci niezmienionej z moczem. Stosunek metabolitów wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 3:2 po podaniu doustnym dawki dienogestu wynoszącej 0,1 mg/kg.mc. W ciągu 6 godzin, około 86% dawki podanej jest wydalona, w większości (42%) w ciągu 24 godzin z moczem.

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 razy i osiąga stan stacjonarny po około 4 dobach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksyczności etynyloestradiolu jest dobrze znany.

W związku z różnicami gatunkowymi, wyniki badań na zwierzętach dotyczących estrogenów mają wyłącznie ograniczone zastosowanie u ludzi.

W badaniach laboratoryjnych na zwierzętach, etynyloestradiał wykazał już w stosunkowo małych dawkach działanie letalne dla zarodka, deformacje układu moczowo-płciowego oraz ujawnianie cech żeńskich u zarodków męskich.

Toksyczny wpływ na reprodukcję dienogestu był charakterystyczny dla progestagenów: zwiększenie ilości poronień przed i po zagnieżdżeniu zarodka, wydłużony czas ciąży, zwiększona śmiertelność potomstwa.

Podawanie wysokich dawek w późnym okresie ciąży lub w trakcie laktacji wpływała na płodność potomstwa.

Dane przedkliniczne dotyczące toksyczności zebrane w trakcie badań konwencjonalnych po podaniu wielokrotnym nie wykazały szczególnego ryzyka wpływu genotoksycznego i kancerogennego u ludzi ponad informacje wymienione już w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego i odnoszące się ogólnie do substancji czynnych zawartych w produktach leczniczych stosowanych w zapobieganiu ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Stearynian magnezu

Skrobia kukurydziana

Powidon K-30

Otoczka:

Hypromeloza 2910

Makrogol 400 (PEG)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku. Wielkości opakowań: 21, 3x21 i 6 x 21 tabletek powlekanych.

Blistery mogą być pakowane w futerał.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22224

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

2014.12.12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2016