

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ditinell, 0,060 mg + 0,015 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda żółta tabletkę zawiera 0,060 mg gestodenu i 0,015 mg etynyloestradiolu.  
Białe tabletki nie zawierają substancji czynnych.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Żółte tabletki zawierają 57,61 mg laktozy jednowodnej i 0,042 mg lecytyny sojowej  
Białe tabletki zawierają 70,897 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta tabletkę produktu leczniczego Ditinell jest to okrągła, płaska tabletkę powlekana o średnicy 5,5 mm.

Biała tabletkę (placebo) jest to okrągła, dwuwypukła tabletkę o średnicy 5,5 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Nie należy robić przerw w stosowaniu tabletek. Przez 28 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

#### **Jak rozpoczynać stosowanie produktu leczniczego Ditinell**

- Jeśli w poprzedzającym miesiącu nie stosowano antykoncepcji hormonalnej

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (ang. CHC – combined hormonal contraceptive), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, (plastra)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ditinell w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie, w czasie której nie przyjmuje się tabletek lub przyjmuje się tabletki placebo poprzedniego CHC. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra, kobieta powinna zacząć przyjmowanie produktu leczniczego Ditinell w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant lub system domaciczny (ang. IUS) uwalniający progestagen)

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ditinell po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia.

Informacje dla kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek**

Tabletki placebo z ostatniego (czwartego) rzędu blistra mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą **ominięcia tabletki zawierającej substancje czynne**:

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki jest **mniejsze niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Zalecana przerwa przewidziana na przyjmowanie tabletek placebo wynosi 4 dni. 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.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- Dni 1-7

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować metodę mechaniczną, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Dni 8-14

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

- Dni 15-24

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo.

Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek.

Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek aktywnych. Cztery tabletki z ostatniego rzędu opakowania (placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Do czasu zakończenia stosowania aktywnych tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania aktywnych tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu opakowania przez okres do 4 dni, wliczając w to dni, w których pominięła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli kobieta pominięła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas okresu przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić możliwość ciąży.

## Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancję czynną należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, jak podano w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego blistra.

## Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Ditinell, bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia aktywnych tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Ditinell należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienia śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

## 4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. CHC) nie należy stosować w razie występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów.

Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania CHC, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Występowanie lub ryzyko 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)

- o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
- o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
- o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
- o 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 z towarzyszącą ciężką hipertriglicerydemią, występujące obecnie lub w wywiadzie
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu wyników testów biochemicznych czynności wątroby do wartości prawidłowych
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe)
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od steroidów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
- Nadwrażliwość na substancje czynne gestoden, etynyloestradiol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjentki uczulone na lecytynę (soja)

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

##### Ostrzeżenia

###### *Ogólne*

Kobiety należy poinformować, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

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

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

W razie podejrzanej lub potwierdzonej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE lub tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ATE) należy przerwać stosowanie hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. W razie rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy zastosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).

##### Ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Ditinell może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z**

pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanych z produktem leczniczym Ditinell, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

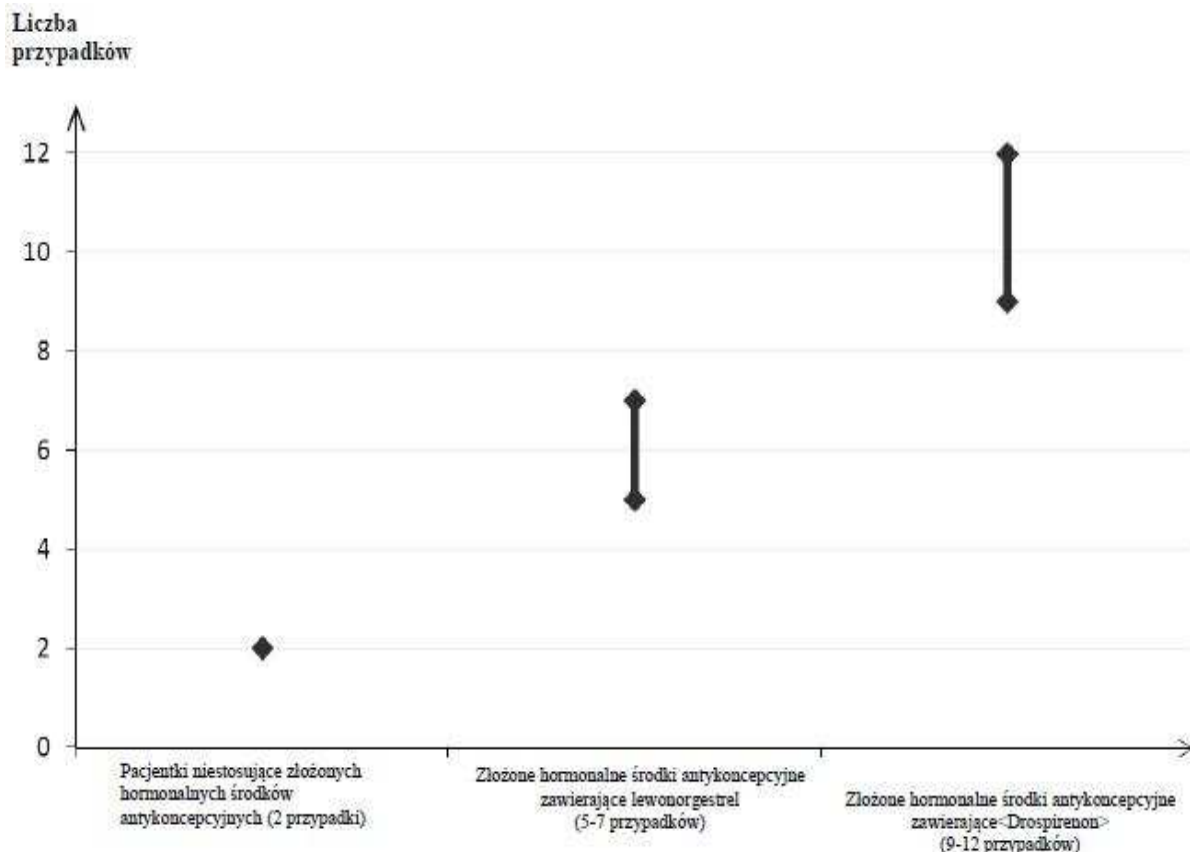
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, 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 przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

<sup>2</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.

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

### Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

| Czynnik ryzyka   | Uwagi  |
|--|--|
| Otyłość (wskaznik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI.<br><br>Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.   |
| Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz<br><br>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka. | W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.<br><br>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Ditinell 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-mocznicy, 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 tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

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

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

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

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

### **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)**

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 (ATE)**

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 <Ditinell > 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 tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

| <b>Czynnik ryzyka</b>   | <b>Uwagi</b>   |
|---|--|
| Wiek  | Szczególnie w wieku powyżej 35 lat   |
| Palenie   | Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.     |
| Nadciśnienie tętnicze   |  |
| Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> );  | Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI.<br><br>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.

### **Badanie lekarskie lub konsultacja**

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu leczniczego Ditinell należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i specjalnych ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Ditinell 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 kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz rodzaj badań należy dobrać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania.

Pacjentkę należy poinformować, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### **Nowotwory**

#### *Rak szyjki macicy*

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe (powyżej 5 lat) stosujących CHC, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

#### *Rak piersi*

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone (RR=1,24) względne ryzyko rozpoznania raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania CHC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio CHC jest

niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących CHC, z działania biologicznego CHC lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy niestosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### *Nowotwory wątroby*

U kobiet stosujących CHC rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących CHC wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na krwawienia do jamy brzusznej, w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

#### **Inne stany kliniczne**

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii podczas stosowania CHC może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania CHC do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania CHC.

Mimo że u wielu kobiet stosujących CHC zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania CHC. Jeżeli podczas stosowania CHC u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nieodpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie CHC. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie CHC.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania CHC następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem CHC: żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, ubytek słuchu związany z otosklerozą.

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

CHC mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, dlatego należy starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę w okresie stosowania CHC.

W każdej żółtej tabletkie tego produktu leczniczego jest zawarte 57,61 mg laktozy, biała tabletki zawiera 70,897 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania CHC.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą w czasie ciąży w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnością do występowania ostudy powinny podczas stosowania CHC unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność CHC może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas przyjmowania tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszona kontrola cyklu**

W związku ze stosowaniem wszystkich CHC mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Mogą one obejmować łyżeczkowanie.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli CHC przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak CHC nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym pierwszy brak wystąpienia krwawienia z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuowaniem stosowania CHC należy wykluczyć ciążę.

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

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Ditinell

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

### **Metabolizm wątrobowy**

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina i ryfampicyna, bosentan i produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie także okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)). Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu około 10 dni, ale może następnie utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

### **Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe**

Opisywano również brak działania antykoncepcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z antybiotykami, takimi jak penicyliny oraz tetracykliny. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zjawiska.

#### Postępowanie

Kobiety krótkotrwale leczone (do jednego tygodnia) jakimkolwiek produktem leczniczym z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancją czynną (produkt leczniczy indukujący enzymy wątrobowe), z wyjątkiem ryfampicyny, powinny tymczasowo, oprócz stosowania CHC, stosować dodatkową metodę mechaniczną w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu.

W przypadku kobiet leczonych ryfampicyną, oprócz CHC należy stosować dodatkowo metodę mechaniczną przez cały okres przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Kobiety przyjmujące przez dłuższy czas produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe powinny stosować inną skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji.

Kobiety przyjmujące antybiotyki (z wyjątkiem ryfampicyny, patrz powyżej) powinny stosować dodatkowo metodę mechaniczną do 7 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania aktywnych tabletek CHC z aktualnego blistra, tabletki placebo należy wyrzucić a następne opakowanie należy rozpocząć bezpośrednio potem.

- Wpływ produktu leczniczego Ditinell na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Stężenia osoczowe i tkankowe mogą się odpowiednio albo zwiększyć (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

- Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmiany te zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Produkt leczniczy Ditinell nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Ditinell, należy go natychmiast odstawić.

Obszerne badania epidemiologiczne nie ujawniły ani podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi przez pacjentki stosujące CHC przed zajściem w ciążę, ani teratogennego wpływu CHC na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania we wczesnym okresie ciąży.

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

## Karmienie piersią

CHC mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi.

Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących CHC. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

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

Ditinell nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano następujące objawy niepożądane:

Ciężkie objawy niepożądane u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Brak miesiączki opisywano u 15% kobiet w czasie badania klinicznego, patrz punkt 4.4.

Do najczęściej zgłaszanych (z częstością ponad 10%) zdarzeń niepożądanych u kobiet stosujących Ditinell w badaniach III fazy i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu należą bóle głowy, w tym migreny i krwawienia i (lub) plamienia śródcykliczne.

Inne zdarzenia niepożądane opisywane u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne:

|  | Często<br>≥1% i <10 %             | Niezbyt często<br>≥ 0.1% and < 1% | Rzadko<br>≥0,01% i <0,1%   | <b>Bardzo rzadko</b><br><0,01%   |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                   |                                   |  | Rak wątrobowokomórkowy i łagodne guzy wątroby (np. ogniskowy rozrost guzkowy, gruczolak wątroby) |
| Zakażenia i infestacje   | Zapalenie pochwy, w tym kandydoza |                                   |  |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                   |                                   | Reakcje anafilaktyczne/rzeczomooanafilaktyczne, w tym bardzo rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczyńoruchowego i ciężkich reakcji z objawami oddechowymi i krążeniowymi. | Zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego   |

|  | Często<br>≥1% i <10 %  | Niezbyt często<br>≥ 0.1% and < 1%                                     | Rzadko<br>≥0,01% i <0,1%            | <i>Bardzo rzadko</i><br><0,01%  |
|--|--|---|-------------------------------------|---|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    |  | Zmiany apetytu (zwiększenie lub zmniejszenie)                         | Nietolerancja glukozy               | Zaostrzenie porfirii  |
| Zaburzenia psychiczne                  | Zmiany nastroju, włączając w to depresję oraz zmiany w libido,   |   |                                     |   |
| Zaburzenia układu nerwowego            | Nerwowość, zawroty głowy   |   |                                     | Zaostrzenie płasawicy   |
| Zaburzenia oka                         |  |   | Nietolerancja soczewek kontaktowych | Zapalenie nerwu wzrokowego, zakrzepica żyły siatkówki   |
| Zaburzenia żołądka i jelit             | Nudności, wymioty, bóle brzucha  | Kurczowe bóle brzucha, wzdęcia  |                                     | Zapalenie trzustki  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych   |  |   | Żółtaczka cholestatyczna            | Kamica żółciowa i cholestaza <sup>1</sup> , choroby wątroby i dróg żółciowych (np. zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej   | Trądzik  | Wysypka, ostuda (melasma), która może być trwała, hirsutyzm, łysienie | Rumień guzowaty                     | Rumień wielopostaciowy  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych      |  |   |                                     | Zespół hemolityczno-mocznicy  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Ból, tkliwość, powiększenie piersi, wydzielina z piersi, bolesne miesiączki, zmiany w krwawieniach miesiączkowych, zmiany wydzieliny szyjki macicy i ektropii szyjki macicy. |   |                                     |   |
| Zburzenia ogólne i w miejscu podania   | Zatrzymanie płynów/ obrzęk   |   |                                     |   |

|                       | Często<br>≥1% i <10 %                            | Niezbyt często<br>≥ 0.1% and < 1%                                   | Rzadko<br>≥0,01% i <0,1%   | <i>Bardzo rzadko</i><br><0,01% |
|-----------------------|--|---|--|--------------------------------|
| Zaburzenia naczyń     |  | Zwiększenie ciśnienie tętniczego                                    | Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa |                                |
| Badania diagnostyczne | Zmiany wagi ciała (zwiększenie lub zmniejszenie) | Zmiany w stężeniach lipidów w surowicy, w tym hipertrójglicerydemia |  |                                |

<sup>1</sup>Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą nasilać obecną wcześniej kamicy żółciową i cholestazę.

#### 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 niedokrwienego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących CHC obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem CHC nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, tocząc rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicy, żółtaczk cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania CHC do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem CHC nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma doniesień na temat ciężkich objawów niepożądanych na skutek przedawkowania. Do objawów, które mogą być spowodowane przedawkowaniem należą nudności, wymioty i – u młodych dziewcząt – niewielkie krwawienie z pochwy. Nie ma specyficznego antidotum a leczenie jest objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego. Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA10

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Ogólny wskaźnik Pearl (ciąże w wyniku niepowodzenia metody + ciąży w wyniku błędu pacjentki) dla etynyloestradolu i gestodenu 15/60 µg wynosi 0,24 (górny przedział ufności 95% : 0,04-0,57 ).

Działanie antykoncepcyjne hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### **Etynyloestradol:**

##### Wchłanianie

Etynyloestradol szybko i całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Po podaniu 15 µg maksymalne stężenie w osoczu wynosi 30 pg/ml i jest osiągnięte po 1-1,5 godz. Etynyloestradol jest poddawany intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, który wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą. Całkowita biodostępność wynosi około 45%.

##### Dystrybucja

Etynyloestradol ma pozorną objętość dystrybucji 15 l/kg i wiąże się z białkami osocza w około 98%. Etynyloestradol indukuje wątrobową syntezę globulin wiążących hormony płciowe (sex-hormone binding globulins; SHBG) i globulin wiążących kortykoidy (corticoid-binding globulins; CBG). W czasie stosowania 15 µg etynyloestradolu stężenie SHBG w osoczu zwiększa się z 86 do około 200 nmol/l.

##### Metabolizm

Etynyloestradol jest całkowicie metabolizowany (metaboliczny klirens osoczowy wynosi około 10ml/min/kg). Powstałe metabolity są wydalane z moczem (40%) i kałem (60%).

##### Eliminacja

Półokres eliminacji etynyloestradiolu wynosi około 15 godz. Etynyloestradiol w ogóle nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6.

#### Warunki stanu stacjonarnego

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu leczenia; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 1,4 do 2,1.

#### **Gestoden:**

##### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gestoden szybko i całkowicie się wchłania. Całkowita biodostępność wynosi około 100%. Po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki gestodenu 60 µg maksymalne stężenia w osoczu wynoszące 2 ng/ml są osiągnięte w ciągu około 60 minut. Stężenia w osoczu w dużym stopniu zależą od stężeń SHBG.

##### Dystrybucja

Gestoden ma pozorną objętość dystrybucji 1,4 l/kg po pojedynczej dawce 60µg. W 30% wiąże się z albuminą osocza a w 50-70% z SHBG.

##### Metabolizm

Gestoden jest intensywnie metabolizowany przez szlak metabolizmu steroidów. Klirens metaboliczny wynosi około 0,8ml/min/kg po pojedynczej dawce 60µg. Powstałe nieaktywne metabolity są wydalane z moczem (60%) i kałem (40%).

##### Eliminacja

Pozorny półokres eliminacji gestodenu wynosi około 13 godzin. Półokres eliminacji wydłuża się do 20 godzin przy jednoczesnym podaniu z etynyloestradiolem.

#### Warunki stanu stacjonarnego

Po dawkach wielokrotnych podawanych jednocześnie z etynyloestradiolem stężenie w osoczu zwiększa około 2-4 razy.

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

Etynylestradiol i gestoden nie są genotoksyczne. Badania karcinogenności prowadzone z samym etynyloestradiolem i z etynyloestradiolem w połączeniu z różnymi progestagenami nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie karcinogenne dla kobiet przy stosowaniu zgodnie ze wskazaniami w celu antykoncepcji. Należy jednak pamiętać, że hormony płciowe mogą pobudzać wzrost niektórych tkanek i guzów zależnych od hormonów.

Badania toksyczności reprodukcyjnej dotyczące płodności, rozwoju płodu i zdolności reprodukcyjnych przy stosowaniu samego etynyloestradiolu i etynyloestradiolu w połączeniu z progestagenami nie ujawniły żadnych działań niepożądanych dla ludzi przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Ditinell**

#### **Tabletki aktywne (żółte tabletki):**

#### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna  
Poliakrylina potasowa  
Magnezu stearynian

**Otoczka:**

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E-171)  
Lecytyna sojowa  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E-172)  
Guma ksantan

**Tabletki placebo (białe tabletki):**

Laktoza jednowodna  
Powidon K-25  
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Glinu tlenek bezwodny  
Magnezu stearynian

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków dotyczących temperatury przechowywania. Blister należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bezbarwny lub lekko opalizujący, przezroczysty blister z PVC/PVDC-Al.

**Wielkość opakowań:**

1 x 28 tabletek powlekanych (24 aktywne tabletki plus 4 tabletki placebo)  
3 x 28 tabletek powlekanych (24 aktywne tabletki plus 4 tabletki placebo)  
6 x 28 tabletek powlekanych (24 aktywne tabletki plus 4 tabletki placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapest

Węgry

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

Pozwolenie nr

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

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