

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera:

etynyloestradiol	0,03 mg
dienogest	2,0 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 46,92 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalnych środków antykoncepcyjnych

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podawania: doustna

Jak stosować produkt Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie rozpoczyna się po 7-dniowym okresie bez stosowania tabletek, podczas którego zazwyczaj występuje krwawienie związane z odstawieniem produktu. Zwykle rozpoczyna się ono 2–3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki i może ono nie zakończyć się przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil

- Hormonalna antykoncepcja nie była wcześniej stosowana (w poprzednim miesiącu)

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

- Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (doustny złożony środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego przyjmowanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minipigułka, wstrzyknięcie, implant) lub systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca minipigułkę może przejść na stosowanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS – w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie), jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli upłynęło **nie więcej niż 12 godzin** od zaplanowanej godziny przyjęcia którejkolwiek tabletki, ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli upłynęło **więcej niż 12 godzin** od zaplanowanej godziny przyjęcia którejkolwiek tabletki, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

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

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

- 1. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następnych 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostanie pominiętych i im bliżej miało to miejsce zaplanowanego okresu bez przyjmowania tabletek, tym większe jest ryzyko ciąży.

- 2. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednakże, jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- 3. tydzień

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

1. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę w przyjmowaniu tabletek z dwóch kolejnych opakowań. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie.

2. Kobięcie można także zalecić przerwanie przyjmowania tabletek z aktualnego opakowania. Następnie powinien nastąpić 7-dniowy okres bez przyjmowania tabletek, obejmujący dni pominięcia tabletek, a następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli kobieta pominie tabletki, a następnie nie wystąpi u niej krwawienie związane z odstawieniem produktu w pierwszym normalnym okresie bez przyjmowania tabletek, należy brać pod uwagę możliwość ciąży.

Postępowanie w przypadku zaburzeń dotyczących przewodu pokarmowego

W razie ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty lub biegunka) wchłanianie produktu może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeśli w ciągu 3–4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, wówczas należy możliwie jak najszybciej przyjąć nową (zastępczą) tabletkę. Tę nową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości w ciągu 12 godzin od typowej godziny przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, wówczas należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, kobieta powinna kontynuować przyjmowanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Phorbil z kolejnego opakowania bez okresu bez przyjmowania tabletek. Można kontynuować przyjmowanie tabletek zgodnie z życzeniem do czasu zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Następnie po 7-dniowym okresie bez przyjmowania tabletek ponownie rozpoczyna się regularne przyjmowanie tabletek produktu Ethinylestradiol/Dienogest Phorbil.

Aby przesunąć miesiączkę na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie, kobieta może skrócić najbliższy okres bez stosowania tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótszy jest ten okres, tym większe jest ryzyko nie wystąpienia krwawienia związanego z odstawieniem produktu i wystąpienia niewielkiego krwawienia lub plamienia podczas przyjmowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie

- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicydemią
- Aktualne lub przebyte ciężkie choroby wątroby, jeżeli parametry czynnościowe wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych.
- Aktualne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne bądź złośliwe).
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów złośliwych zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Niewyjaśnione krwawienie z pochwy.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir oraz produktami leczniczymi zawierającymi glecaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.4 oraz 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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 Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimil lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

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

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

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

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

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

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

Wyniki badań obserwacyjnych nie wskazują na to, aby mogły występować różnice w ryzyku pomiędzy produktem Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil a złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel.

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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.

¹ 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.

<p>Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>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 przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil nie przzerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, szczególnie nowotwory układowe, zespół hemolityczno-moczniowy, przewlekłe zapalenie wątroby (np. Crohna lub choroby jelit), palenie papierosów oraz jaskra, grubość ściany naczynia i wistość sierpowata</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

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

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

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

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

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

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, 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 Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli

	zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
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 naczyniomózgowego) 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, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętnicznych, odpowiednio, może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza w przypadku zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Z uwagi na teratogenne działanie produktów przeciwzakrzepowych (kumaryny) należy zastosować inną odpowiednią metodę zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat ciąży i karmienia piersią, patrz punkt 4.6).

Do innych chorób związanych z niekorzystnym wpływem na naczynia krwionośne należy cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy oraz przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaru niedokrwiennego mózgu i wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego środka antykoncepcyjnego.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest ciężą. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

- *Nowotwory*

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała nieco podwyższone ryzyko względne (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet, które aktualnie stosują złożony doustny środek antykoncepcyjny. To podwyższone ryzyko stopniowo zanika w okresie 10 lat po zakończeniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ze względu na rzadkie występowanie raka piersi u kobiet poniżej 40 roku życia, nadmierna liczba rozpoznań raka piersi u kobiet stosujących

złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie i w niedawnej przeszłości jest niska w stosunku do ogólnego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczyły danych umożliwiających określenie przyczyn. Zaobserwowane podwyższone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami tych produktów, bądź kombinacją obu tych czynników. Nowotwory piersi rozpoznawane u kobiet kiedykolwiek stosujących doustne środki antykoncepcyjne wykazują tendencję do niższego stopnia zaawansowania klinicznego niż nowotwory rozpoznawane u kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględniać nowotwory wątroby.

- *Inne choroby*

U kobiet z hipertriglicydemią (także w wywiadzie rodzinnym) podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może występować podwyższone ryzyko zapalenia trzustki.

Choć u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia krwi, to jednak rzadko jest ono istotne klinicznie. Jedynie w takich rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie reagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, wówczas konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeżeli jest to uzasadnione, stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego można rozpocząć ponownie po przywróceniu wartości ciśnienia krwi do zakresu prawidłowego w wyniku zastosowania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Opisywano wystąpienie lub nasilenie się następujących chorób zarówno podczas ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, lecz dowody na związek tych chorób ze stosowaniem środków antykoncepcyjnych nie są przekonujące: żółtaczka i/lub świąd związany z cholestazą, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu, aż parametry czynnościowe wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i/lub świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano nasilenie endogennej depresji, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą w czasie ciąży w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę w ilości 47 mg na tabletkę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujące dietę bezlaktozową, powinny brać tę ilość pod uwagę.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego może ulec zmniejszeniu w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) bądź stosowania leczenia towarzyszącego (patrz punkt 4.5).

Gorsza kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub niewielkie krwawienia), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzech cykli.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne krwawienia, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie związane z odstawieniem produktu może nie występować w okresie niestosowania tabletek. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi zasadami przed pierwszym brakiem krwawienia związanego z odstawieniem lub jeżeli nie wystąpią dwa krwawienia związane z odstawieniem, wówczas należy wykluczyć ciążę przed kontynuowaniem stosowania takiego produktu.

• Zwiększenie aktywności ALT

W trakcie badań klinicznych w grupie pacjentów leczonych na wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW typ C) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny, pięciokrotnie wzrósł poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy. Takie zwiększenie aktywności ALT występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. Ponadto obserwowano również zwiększenie aktywności ALT u pacjentów leczonych glecapwirem/pibrentaswirem u kobiet

przyjmujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3 oraz 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- *Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil*

Interakcje mogą dotyczyć leków indukujących enzymy mikrosomalne wątroby, co może powodować przyspieszenie eliminacji hormonów płciowych i prowadzić do niewielkiego krwawienia i/lub nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Metabolizm wątrobowy

Indukcja enzymatyczna może być obserwowana już kilka dni od rozpoczęcia leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje do kilku tygodni i może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety otrzymujące krótkotrwałe leczenie którymkolwiek z leków indukujących enzymy mikrosomalne powinny stosować - oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego - mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży w tym okresie. Podczas przyjmowania leków indukujących enzymy mikrosomalne oraz przez 28 dni po zakończeniu takiego leczenia należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji.

Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany dłużej niż do zakończenia opakowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, wówczas należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu bez typowego okresu bez przyjmowania tabletek.

Długotrwałe leczenie

U kobiet długotrwałe przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

W literaturze opisano interakcje przedstawione poniżej:

Z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne wątroby, co może powodować przyspieszenie eliminacji hormonów płciowych np.:

barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, , prymidon, , ryfampicyna, leki przeciw HIV np. Rytonawir, newirapina, efavirenz i prawdopodobnie także okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*)

Zaobserwowano, że inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina), jak również kombinacje tych leków, mogą wpływać na metabolizm wątrobowy obniżając poziom estrogenu i progestagenów. Efekt tych zmian może być istotny klinicznie.

Dlatego informacja o jednoczesnym użyciu inhibitorów proteazy HIV i/lub nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy powinna być skonsultowana z lekarzem. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dodatkowa mechaniczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana przez kobiety przyjmujące inhibitory proteazy HIV lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

Główne metabolity dienogestu powstają bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego będą wpływały na metabolizm dienogestu.

- *Wpływ produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil na inne produkty lecznicze*

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczkowe i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. w przypadku cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. w przypadku lamotryginy).

- *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*

Jednoczesne stosowanie Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil wraz z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny lub glecaprewir/pibrentaswir może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALT (patrz punkt 4.3 oraz 4.4). Z tego powodu, pacjentki stosujące Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil muszą przejść na inne metody antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestogen lub metody nie-hormonalne) przed rozpoczęciem terapii zawierające te połączenia.

- *Badania laboratoryjne*

Steroidowe środki antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczkowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej glikokortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

Podjęmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jeżeli w trakcie stosowania produktu Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil wystąpi ciąża, wówczas należy niezwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3).

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenia ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ciąży nie dostarczyły dowodów na występowanie działań niepożądanych u ludzi.

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i/lub ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ilości te mogą mieć wpływ na dziecko. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu całkowitego zakończenia karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ethinyloestradiol/Dienogest Pharbil nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie 4.4.

Zaobserwowane działania niepożądane produktu Ethinyloestradiol/Dienogest Pharbil są wymienione w poniższej tabeli według częstości występowania. Klasyfikacja ta jest oparta na częstości występowania działań niepożądanych, które były zgłaszane w badaniach klinicznych innego produktu zawierającego etynyloestradiol z dienogestem (z udziałem łącznie 3590 kobiet) i które uznano za co najmniej potencjalnie związane z leczeniem. Jako że częstość mniejszą niż 1/10 obliczano dla wszystkich występujących działań niepożądanych, żadnego z tych działań nie można sklasyfikować jako „bardzo częste”.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, bóle brzucha i bóle w klatce piersiowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych podczas stosowania innego produktu zawierającego etynyloestradiol z dienogestem:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ($< 1/10$ do $\geq 1/100$)	Niezbyt często ($< 1/100$ do $\geq 1/1000$)	Rzadko ($< 1/1000$ do $\geq 1/10\ 000$)	Nieznany (nie można tego oszacować na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy lub inne zakażenia grzybicze		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje alergiczne	Zaostrzenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
				naczynioruchowe
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	osłabienie libido, agresja, obojętność	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena, senność, skurcze mięśni kończyn dolnych, nerwowość	anoreksja	
Zaburzenia oka		uczucie dyskomfortu w oku	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika			upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, obniżone ciśnienie krwi, dolegliwości żyłne	zapalenie żył, żylna choroba zakrzepowozatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe, przyspieszenie akcji serca, problemy z sercem, krwihak, incydenty naczyniowo-mózgowe, niedokrwistość	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			zapalenie zatok, astma, zakażenie górnych dróg oddechowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha	zaburzenia/dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty	biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik/trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wyprysk, zmiany skórne, ostuda, łysienie	rumień wielopostaciowy, śwιάd, nadmierne owłosienie, wirylizm	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie układu moczowego		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bóle piersi	krwawienie śródcykliczne, brak krwawienia z odstawienia (cicha miesiączka), bolesne miesiączkowanie, powiększenie piersi,	skąpa miesiączka, zapalenie piersi, zmiany włóknisto-torbielowate w piersiach, wydzielina z piersi, mięśniaki gładkokomórkowe,	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
		torbiele jajnika, bolesne stosunki płciowe, zapalenie pochwy/zapalenie sromu i pochwy, zmiana wydzieliny z pochwy	zapalenie endometrium, zapalenie jajowodu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uderzenia gorąca, zmęczenie/osłabienie, bóle pleców, zmiany masy ciała, obrzęki	objawy grypopodobne	

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zaobserwowano następujące poważne działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Nowotwory wątroby;
- Wystąpienie lub nasilenie chorób, w przypadku których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, mięśniaki macicy, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną;
- Ostuda;
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu, aż parametry czynnościowe wątroby powrócą do normy;
- U kobiet z dziedzicznym egzogennym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny mogą indukować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Interakcje

Interakcje pomiędzy doustnymi produktami antykoncepcyjnymi a innymi produktami (induktorami enzymów) mogą prowadzić do niewielkiego krwawienia i/lub nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

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 poprzez :

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność po podaniu doustnym etynyloestradiolu i dienogestu jest bardzo niska. Na przykład w przypadku przyjęcia przez dziecko kilku tabletek produktu Ethinyloestradiol/Dienogest Pharbil na raz wystąpienie objawów toksycznych jest mało prawdopodobne. W takim przypadku mogą wystąpić objawy takie jak nudności i wymioty bądź niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Zazwyczaj swoiste leczenie nie jest konieczne. W razie potrzeby należy stosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego ;
Progestageny i estrogeny
Kod ATC: G03AA16

Wszystkie hormonalne środki antykoncepcyjne charakteryzują się bardzo niską częstością niepowodzeń, gdy są stosowane zgodnie z zaleceniami. Wskaźnik częstości niepowodzeń może wzrosnąć, gdy środki te są stosowane niezgodnie z instrukcjami (np. w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki produktu).

W badaniach klinicznych innego produktu zawierającego etynyloestradiol z dienogestem obliczono następujące wartości wskaźnika Pearl:

Nieskorygowany wskaźnik Pearl: 0,454 (górną granicę 95 % przedziału ufności: 0,701).

Skorygowany wskaźnik Pearl: 0,182 (górną granicę 95 % przedziału ufności: 0,358).

Produkt Ethinyloestradiol/Dienogest Pharbil jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, zawierającym estrogen etynyloestradiol oraz progestagen dienogest.

Działanie antykoncepcyjne produktu Ethinyloestradiol/Dienogest Pharbil jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany lepkości śluzu szyjkowego.

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, wykazującą w warunkach *in vitro* 10 do 30 razy mniejsze powinowactwo do receptora progesteronowego niż w przypadku innych syntetycznych progestagenów. Dane *in vivo* pochodzące z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały silne działanie gestagenne oraz działanie antyandrogenne. Dienogest nie wykazuje istotnej aktywności androgennej, mineralokortykosteroidowej ani glikokortykosteroidowej w warunkach *in vivo*.

Dawkę samego dienogestu powodującą zahamowanie owulacji ustalono na 1 mg/dobę.

Zastosowanie wyższych dawek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (50 mikrogramów etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy i raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie produktu Ethinyloestradiol/Dienogest Phorbil w surowicy, wynoszące około 67 pg/ml, jest osiągnięte w czasie 1,5–4 godzin. Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany podczas wchłaniania i efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, w wyniku czego jego średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu (około 98%), lecz nieswoiście związany z albuminami surowicy i powoduje zwiększenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w surowicy krwi. Bezwzględna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 2,8–8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol metabolizowany jest głównie na drodze aromatycznej hydroksylacji; w procesie tym powstają różne metabolity hydroksylowane i metylowane, które występują w surowicy w postaci wolnej lub sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny wynosi 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu zmniejsza się w dwóch fazach, które charakteryzują się okresami półtrwania wynoszącymi około 1 godziny i 10–20 godzin. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4 : 6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny jest osiągnięty podczas drugiej połowy cyklu leczenia, kiedy stężenie produktu w surowicy jest dwukrotnie większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

• Dienogest

Wchłanianie

Dienogest jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu równe 51 ng/ml jest osiągnięte po 2,5 godziny od podania pojedynczej dawki produktu Ethinyloestradiol/Dienogest Phorbil. Wykazano, że bezwzględna biodostępność wynosi około 96% w przypadku podania produktu zawierającego połączenie z etynyloestradiolem.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi, natomiast nie wiąże się z białkiem wiążącym hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą glikokortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitego stężenia w surowicy krwi występuje w postaci niezwiązanego steroidu, a 90% wiąże się nieswoiście z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji dienogestu wynosi od 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji i sprzęgania z tworzeniem metabolitów w znacznym stopniu nieaktywnych endokrynologicznie. Metabolity te są szybko usuwane z osocza, dlatego w ludzkim osoczu nie stwierdza się metabolitów w istotnych ilościach, poza dienogestem w postaci niezmienionej. Klirens całkowity (Cl/F) po podaniu dawki pojedynczej wynosi 3,6 l/godzinę.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko nieznaczne ilości dienogestu są wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Po doustnym podaniu 0,1 mg dienogestu na kg masy ciała, stosunek wydalania przez nerki do

wydalania z kałem wynosi 3 : 2. Około 86% podanej dawki jest wydalane w okresie 6 dni, przy czym główna frakcja (42%) jest wydalana głównie z moczem w okresie pierwszych 24 godzin.

Stan stacjonarny

Stężenie SHBG nie wpływa na farmakokinetykę dienogestu. Po codziennym przyjmowaniu dienogestu poziom substancji czynnej w surowicy zwiększa się około 1,5-krotnie i osiąga stan stacjonarny w okresie 4 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne etynyloestradiolu i dienogestu potwierdziły oczekiwane działania estrogenowe i progestagenne.

Dane zgromadzone podczas konwencjonalnych badań przedklinicznych oceniających toksyczność po podaniu wielokrotnym, genotoksyczność, potencjalne działanie rakotwórcze oraz toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa nie wykazały żadnych szczególnych zagrożeń dla człowieka. Należy jednak pamiętać o tym, że steroidowe hormony płciowe mogą stymulować wzrost niektórych tkanek i nowotworów hormonozależnych.

W badaniach na zwierzętach etynyloestradiol powodował śmierć zarodków w stosunkowo niskiej dawce; obserwowano również wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów męskich.

Badaniach toksyczności reprodukcyjnej dienogestu wykazały typowe działania gestagenne, takie jak zwiększoną częstość utraty zarodka przed implantacją i po implantacji, wydłużenie ciąży oraz większą umieralność potomstwa w okresie noworodkowym. Po zastosowaniu wyższych dawek dienogestu w późnych stadiach ciąży i okresie karmienia piersią płodność potomstwa była obniżona.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 6000
Powidon K 25
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W celu ochrony przed światłem produkt należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVC/Aluminium) zawierający 21 tabletek powlekanych w rozkładanym pudełku.

Opakowanie zawierające 1 blister
zawierający 21 tabletek powlekanych N 1
Opakowanie zawierające 3 blistry
po 21 tabletek powlekanych na blister N 2
Opakowanie zawierające 6 blistrów
po 21 tabletek powlekanych na blister N 3
Opakowanie zawierające 13 blistrów
po 21 tabletek powlekanych na blister N 3

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PL/RPL-4002-1039/10

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11.10.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.11.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2021