

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dienille 2 mg/0,03 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (54,6 mg), glukoza (0,085 mg) in sojin lecitin (0,031 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele ali belkaste, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- hormonska kontracepcija;
- zdravljenje zmerno hudih aken pri ženskah, ki so se odločile za uporabo peroralnega kontraceptiva in pri katerih ustrezno lokalno zdravljenje ali peroralno zdravljenje z antibiotiki ni bilo uspešno.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Dienille je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za venosko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Dienille v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Filmsko obložene tablete je treba jemati vsak dan ob istem času (če je potrebno, z nekaj tekočine) v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. 21 dni zaporedoma je treba vzeti vsak dan po eno filmsko obloženo tableto. Vsak naslednji zavitek je treba začeti jemati po 7-dnevnem premoru brez tablet; v tem obdobju ponavadi nastopi odtegnitvena krvavitve. Praviloma se začne 2. ali 3. dan po zaužitju zadnje tablete in lahko traja še po načetju naslednjega zavitka pretisnega omota.

Do očitnega izboljšanja aken običajno pride po treh mesecih. O nadaljnjem izboljšanju so poročali po 6 mesecih. 3-6 mesecev po začetku zdravljenja in nato ponovno v rednih časovnih presledkih je treba oceniti, če ženska potrebuje nadaljnje zdravljenje.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Kako začeti jemati zdravilo Dienille?

Brez predhodne uporabe hormonske kontracepcije (v zadnjem mesecu)

Ženska mora vzeti eno filmsko obloženo tableto prvi dan menstruacijskega ciklusa (tj. prvi dan menstrualne krvavitve, ki velja za dan 1).

Prehod s kombiniranega kontraceptiva (kombinirani hormonski kontraceptiv, nožnični prstan, transdermalni obliž) na peroralno kontracepcijo

Ženska naj začne uporabljati zdravilo Dienille na dan, ki sledi običajnemu premoru (obdobju brez tablet ali uporabi placebo tablet) jemanja prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ali na dan po tem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva. V primeru uporabe nožničnega prstana ali transdermalnega obliža naj začne ženska uporabljati zdravilo Dienille na dan odstranitve, najpozneje pa na dan, ko bi bila potrebna naslednja namestitvev.

Prehod z monoterapije z zdravilom, ki vsebuje progestogen (mini tablete, injekcije, vsadek) ali intrauterinega sistema (intrauterine system - IUS), ki sprošča progestogen

Ženska lahko preide z mini tablet, ki vsebujejo zgolj progestogen na kombinirane hormonske kontraceptive katerikoli dan. Ženske, ki uporabljajo vsadek ali IUS, lahko začnejo z jemanjem na dan njegove odstranitve; ženske, ki dobivajo injekcije, pa lahko začnejo jemati filmsko obložene tablete takrat, ko je čas za naslednjo injekcijo. V vseh teh primerih pa mora ženska prvih 7 dni jemanja tablet uporabljati še dodatne metode kontracepcije.

Po splavu, opravljenem v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne uporabljati zdravilo takoj; dodatne kontracepcije ne potrebuje.

Po porodu ali splavu, opravljenem v drugem trimesečju nosečnosti:

Ženska lahko začne jemati zdravilo Dienille v obdobju od 21. do 28. dneva po porodu oziroma splavu, opravljenem v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne z jemanjem pozneje, ji je treba svetovati naj prvih 7 dni jemanja tablet uporablja še dodatno kontracepcijo (npr. pregradno metodo). Če je pred tem že imela spolni odnos, je treba izključiti nosečnost ali počakati z jemanjem filmsko obloženih tablet do naslednjega menstruacijskega ciklusa.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če uporabnica vzame pozabljeno filmsko obloženo tableto v obdobju **manj kot 12 ur prepozno**, dodatna zaščita ni potrebna. Ženska naj tableto vzame čimprej in nato nadaljuje z jemanjem preostalih filmsko obloženih tablet ob običajnem času.

Če ženska zamudi z jemanjem katerekoli tablete **več kot 12 ur**, se zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko zmanjša. V tem primeru je treba upoštevati naslednji temeljni pravili:

1. jemanja filmsko obloženih tablet se ne sme prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje filmsko obloženih tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

Prvi teden

Uporabnica naj vzame zadnjo izpuščeno filmsko obloženo tableto takoj, ko se spomni, četudi to pomeni, da mora vzeti v enem dnevu dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh uporablja še dodatno metodo kontracepcije, npr. kondom. Če pa je v zadnjih 7-ih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je noseča. Tveganje za zanositev je v sorazmerju s številom pozabljenih filmsko obloženih tablet in bližje kot je čas pozabljenih tablet obdobju brez tablet, večje je tveganje za zanositev.

Drugi teden

Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno filmsko obloženo tableto takoj, ko se spomni, četudi to pomeni, da mora vzeti v enem dnevu dve tableti hkrati. Jemanje naj nato nadaljuje ob običajnem času. Če je ženska redno jemala filmsko obložene tablete zadnjih 7 dni pred prvo izpuščeno tableto, ne potrebuje dodatne zaščite. Če tablet ni jemala redno ali če je izpustila več kot eno filmsko obloženo tableto, mora v naslednjih 7 dneh uporabljati dodatno zaščito.

Tretji teden

Tveganje za zmanjšano zanesljivost zaščite pred zanositvijo je v tem obdobju zelo veliko, ker se približuje obdobje brez jemanja tablet. Vendar je s prilagoditvijo razporeda jemanja filmsko obloženih tablet mogoče kljub temu do neke mere zagotoviti zaščito pred zanositvijo. Če je ženska redno jemala filmsko obložene tablete zadnjih 7-ih dni pred prvo izpuščeno tableto, ob upoštevanju ene od spodaj naštetih možnosti, dodatna metoda kontracepcije ni potrebna. V nasprotnem primeru naj upošteva prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh uporablja še dodatno zaščito.

1. Uporabnica naj vzame zadnjo izpuščeno filmsko obloženo tableto takoj, ko se spomni, četudi to pomeni, da mora vzeti dve filmsko obloženi tableti hkrati v enem dnevu. Nato naj nadaljuje z jemanjem ob običajnem času. Takoj, ko porabi vse tablete iz načetega pretisnega omota, nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota, se pravi, da med njima ne sme biti premora. Malo verjetno je, da nastopi odtegnitvena krvavitev, preden porabi tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavkasti madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko jemlje filmsko obložene tablete.
2. Druga možnost je, da ženska preneha jemati tablete iz že načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima 7-dnevni premor brez tablet (vključno z dnem, ko je izpustila tableto), nato pa naj nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom.

Če ženska izpusti več tablet iz načetega pretisnega omota in se v obdobju brez tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Prebavne motnje

Če se v treh do štirih urah po zaužitju filmsko obložene tablete pojavi bruhanje ali driska, telo morda ni pravilno absorbiralo filmsko obložene tablete. V tem primeru je treba čimprej spet vzeti filmsko obloženo tableto.

Po več kot 12-ih urah pa je treba upoštevati nasvet iz poglavja 4.2 glede izpuščenih filmsko obloženih tablet. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja filmsko obloženih tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (ali več tablet) iz drugega pretisnega omota.

Kako preložiti ali odložiti menstruacijo

Za odložitev menstruacije po končanem jemanju tablet iz predhodnega pretisnega omota naj ženska nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom zdravila Dienille tako, da med njima ni obdobja brez tablet. Med jemanjem tablet iz drugega zavitka se lahko pojavi krvavkast izcedek ali vmesna krvavitev. Po končanem jemanju tablet iz drugega zavitka mora nastopiti običajno 7-dnevno obdobje brez tablet, nato pa lahko ženska začne znova redno jemati zdravilo Dienille.

Če želi ženska premakniti začetek menstruacije na drug dan v tednu, kot jo ima po trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje brez tablet za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da bo imela vmesno krvavitev ali krvavkast izcedek med uporabo drugega pretisnega omota (podobno kot pri odložitvi menstruacije).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne smemo uporabljati v primeru spodaj naštetih bolezní in bolezenskih stanj. Če se katera od teh bolezní prvič pojavi v času uporabe kombiniranega kontraceptiva, je treba takoj prenehati z jemanjem filmsko obloženih tablet.

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih:

- Prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism])

- znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko trombembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
- velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
- veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko trombembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.;
- huda aktivna bolezen jeter, prisotna ali v anamnezi, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali;
- tumorji jeter, prisotni ali v anamnezi (benigni ali maligni);
- znana ali domnevna maligna bolezen, občutljiva za steroide (tumorji na spolnih organih ali dojkah);
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice;
- pankreatitis ali anamneza pankreatitisa, v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo;
- huda ledvična insuficienca ali akutna ledvična odpoved;
- zdravilo Dienille je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Dienille pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Dienille prekiniti.

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Ni znano kakšno je tveganje z zdravilom Dienille v primerjavi s temi zdravili, pri katerih je tveganje manjše. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Dienille, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Zaradi možnosti hudih zdravstvenih zapletov (glejte poglavje 4.8) moramo pri dejavniki tveganja (kot so krčne žile, napredovani flebitis in tromboza, prisotnost srčnih bolezni, debelost, motnje strjevanja krvi) pred začetkom jemanja zdravila Dienille natančno pretehtati uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov glede na možna tveganja.

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

V epidemioloških študijah pri ženskah, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive (< 50 mikrogramov etinilestradiola), je bilo ugotovljeno, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 do 12 od 10.000 žensk.

Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

Omejeni epidemiološki podatki kažejo, da je morda tveganje za VTE pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo dienogest, podobno tveganju pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel.

To število VTE na leto je pri uporabi nizkoodmernih kombiniranih hormonskih kontraceptivov manjše kot pričakovano število pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Dienille je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se tveganje lahko poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.

¹ Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Dejavnik tveganja	Opomba
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Dienille ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede plodnosti, nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Dienille je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, stari več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Rak

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri dolgotrajnih uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati drugim vplivom (spolno vedenje, incidenca okužb s humanim papiloma virusom, itd.) še vedno različna.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečanje relativnega tveganja (relativno tveganje = 1,24) za raka na dojki pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive. To dodatno tveganje izgine v 10-tih letih po prenehanju uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.8.

Rak na dojki spada med hormonsko-odvisne tumorje. Nekatera stanja, kot so zgodnja menarha, pozna menopavza (po 52. letu starosti), nuliparnost, anovulatorni ciklusi in podobno, so že dolgo znani dejavniki tveganja za razvoj raka na dojki. Ti dejavniki tveganja opozarjajo na možnost hormonskih vplivov v patogenezi raka na dojki. Hormonski receptorji igrajo osrednjo vlogo v tumorski biologiji raka na dojki. Nekateri izmed njih izzovejo rastne faktorje, kot je transformirajoči rastni faktor alfa (TGF-alpha).

Estrogeni in gestageni vplivajo na proliferacijo celic raka na dojki. Med drugim je to s stališča tumorske biologije tudi utemeljitev za farmacevtsko zdravljenje receptorsko pozitivnega postmenopavznega raka na dojki.

Posamične epidemiološke študije, ki so raziskovale povezavo med uporabo kombiniranega hormonskega kontraceptiva in rakom na dojki, priznavajo, da je razvoj raka na dojki pri ženskah srednjih let povezan z zgodnjim začetkom in dolgotrajnim jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Vendar pa je to samo eden od možnih dejavnikov.

V redkih primerih so pri dolgotrajnih uporabnicah peroralnih kontraceptivov poročali o benignih ali še redkeje o malignih tumorjih jeter. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne abdominalne krvavitve. Če se pojavijo bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Zvišanje ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se zdravijo za okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega, se je zvišanje transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), pojavilo bistveno pogosteje pri ženskah, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije se med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov lahko poveča tveganje za nastanek pankreatitisa.

Čeprav je pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, zvišanje krvnega tlaka pogosto, je klinično pomembna hipertenzija redka. Če pa se med uporabo kombiniranih hormonskih

kontraktivov razvije hipertenzija, se mora uporaba kombiniranih hormonskih kontraktivov prekiniti in uvesti ukrepe za znižanje krvnega tlaka. Po uspešnem zdravljenju hipertenzije se lahko znova začne uporabljati kombinirane hormonske kontraktivne, če lečeči zdravnik presodi, da je to varno.

Če se med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraktivov pri že predhodno prisotni hipertenziji, trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih hormonskih kontraktivov opustiti. V kolikor je to primerno, se lahko z uporabo kombiniranih hormonskih kontraktivov nadaljuje, če je mogoče s hipertenzivnim zdravljenjem doseči normotenzivne vrednosti.

Čeprav ni trdnih dokazov o njihovi vzročni povezanosti, se med uporabo kombiniranih hormonskih kontraktivov in med nosečnostjo poslabšajo naslednje bolezni/stanja: holestatska zlatenica in/ali pruritus, žolčni kami, porfirija, sistemski lupus erythematosus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, gestacijski herpes, naglušnost, povzročena z otosklerozo srednjega ušesa.

V primeru aktivne ali kronične bolezni jeter je treba opustiti jemanje kombiniranih hormonskih kontraktivov, dokler se testi jetrne funkcije ne normalizirajo.

Če se pojavi zlatenica zaradi nosečnosti ali uporabe steroidov, ali če se razvije holestatski pruritus, je treba z jemanjem kombiniranega hormonskega kontraktivna prenehati.

Čeprav lahko kombinirani hormonski kontraktivni zmanjšajo toleranco za glukozo in zvečajo potrebo po inzulinu v perifernih tkivih, ponavadi ni treba spremeniti režima anti-diabetičnega zdravljenja pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraktivne. Vendar pa je treba skrbno spremljati stanje sladkornih bolnic med uporabo kombiniranih hormonskih kontraktivov, še posebej v času, ko začnejo jemati tablete.

Včasih se pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo tega zdravila izogibati soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraktivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in simptomih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Eksogeni estrogeni lahko sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema pri ženskah s prirojenim angioedemom.

Med uporabo kombiniranih hormonskih kontraktivov so poročali tudi o poslabšanju endogene depresije ali epilepsije.

Uporaba estrogenov pri deklicah lahko povzroči prezgodnje zapiranje epifiz, kar ima za posledico manjšo končno odraslo telesno višino.

Spojine, ki vsebujejo progestin, imajo lahko lastnosti aldosteronskih antagonistov in s tem pomembno vplivajo na raven kalija.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Dienille ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Dienille v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraktivni, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Redni zdravniški pregledi so pomembni tudi zato, ker se lahko nekatere kontraindikacije ali dejavniki tveganja prvič pojavijo šele med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

Zmanjšanje učinkovitosti

Zanesljivost kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša v naslednjih okoliščinah: če uporabnica ne jemlje redno filmsko obloženih tablet, če bruha ali ima hudo drisko (glejte poglavje 4.2), ali zaradi medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Sprememba vzorca krvavitev

Kombinirani hormonskih kontraceptivi lahko povzročijo neredne krvavitve (krvavkasti madeži ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Zato je diagnostično obravnavo vsake neredne krvavitve treba preložiti, dokler se ne vzpostavi hormonsko ravnovesje; to se navadno zgodi po treh ciklikih.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba izključiti nehormonske vzroke, kot so nosečnost in prisotnost maligne bolezni. To lahko vključuje tudi diagnostično kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju brez tablet odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Če je ženska jemala filmsko obložene tablete v skladu z navodili (opisanimi v poglavju 4.2), ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa odtegnitvena krvavitev ne nastopi na koncu drugega pretisnega omota, ali če ženska ni upoštevala zgornjih navodil, je treba izključiti nosečnost pred nadaljnjim jemanjem tablet.

Metabolične interakcije, ki pripeljejo do povečanega očistka spolnih steroidov, lahko povzročijo vmesne krvavitve ali pripeljejo do zmanjšane kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.5).

Zeliščnega pripravka šentjanževke (*Hypericum perforatum*) ne smete jemati skupaj z zdravilom Dienille, ker je možno, da nastopi izguba kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Dienille

To zdravilo vsebuje laktozo, glukozo in sojin lecitin. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ter tisti, ki so alergični na arašide in sojo, zdravila ne smejo uporabljati.

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidov lahko vpliva na izsledke nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim biokemičnih parametrov delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, plazemske koncentracije proteinov (npr. kortikosteroide-vezočih globulinov) in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, parametrov presnove ogljikovih hidratov ter parametrov koagulacije in fibrinolize. Spremembe pa praviloma ostajajo znotraj normalnega območja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za informacijo o možnih interakcijah preberite navodila za predpisovanje zdravil, ki jih bolnica jemlje sočasno.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Dienille

Pojavijo se lahko interakcije z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, ki lahko povečajo očistek spolnih hormonov in lahko povzročijo vmesne krvavitve in /ali neučinkovitost kontracepcije.

Ukrepi

Encimsko indukcijo je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Največja encimska indukcija se običajno pojavi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko encimska indukcija traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno ali katero drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo morajo uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po prenehanju zdravljenja.

Če zdravljenje z zdravilom traja dalj časa kot jemanje tablet iz trenutne škatle kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba začeti z jemanjem tablet iz naslednje škatle kombiniranih peroralnih kontraceptivov takoj za predhodno škatlo, brez običajnega premora brez tablet.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z učinkovinami, ki inducirajo encime, je priporočljiva uporaba druge zanesljive nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Učinkovine, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov z encimsko indukcijo), npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz in verjetno tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Učinkovine z različnimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Pri sočasni uporabi s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, številne kombinacije inhibitorjev HIV proteaz in nenukleozidnih inhibitorjev reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami z inhibitorji HCV, lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. V nekaterih primerih je lahko neto učinek teh sprememb klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je zato treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnih koli z njimi povezanih priporočil. V primeru dvoma morajo ženske, ki se zdravijo z inhibitorji proteaz ali nenukleozidnimi inhibitorji reverzne transkriptaze, uporabljati dodatno še pregradno kontracepcijsko metodo.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega, lahko poveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zato morajo uporabnice zdravila Dienille preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcija le s progestagenom ali nehormonske metode) pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo zdravil. Zdravilo Dienille se lahko ponovno začne jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s to kombinacijo zdravil.

Učinkovine, ki znižujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (inhibitorji encimov):

Klinični pomen možnih interakcij z inhibitorji encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih inhibitorjev CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije estrogena ali progestina ali obeh.

Izkazalo se je, da etorikoksib v odmerkih od 60 do 120 mg/dan poveča plazemske koncentracije etinilestradiola 1,4 do 1,6-krat, kadar se ga uporablja sočasno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom, ki vsebuje 0,035 mg etinilestradiola.

Učinki zdravila Dienille na druga zdravila

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Zato se lahko njihove koncentracije v plazmi in tkivih povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol inhibira očistek CYP1A2 substratov, ki vodi do šibkega (npr. teofilin) ali zmernega (npr. tizanidin) povečanja njihove koncentracije v plazmi.

V študijah *in vitro* dienogest ni zaviral delovanja encimskega sistema citokroma P450 v uporabljenem odmerku; zato ni pričakovati interakcij z drugimi zdravili preko tega sistema.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Dienille med nosečnostjo ni indicirana.

Če ženska med jemanjem peroralnih kontraceptivov zanosi, je treba takoj prenehati z njihovo uporabo. Vendar pa obširne epidemiološke študije niso odkrile niti povečane nevarnosti za prirojene hibe pri otrocih žensk, ki so jemale kombinirane hormonske kontraceptive pred nosečnostjo, niti teratogenega učinka, če so bili kombinirani hormonski kontraceptivi nenamerno uporabljeni v zgodnji fazi nosečnosti. Takih študij z zdravilom Dienille niso izvedli.

Ker so na voljo le omejeni podatki o uporabi tablet Dienille med nosečnostjo, ni mogoče ugotoviti njihovega negativnega vpliva na nosečnost ali plod in novorojenca. Epidemioloških podatkov o tem ni na voljo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja v obdobju brejosti in laktacije (glejte 5.3). Vplivi na ljudi niso znani. Izsledki opravljenih študij, ki so na voljo, ne nakazujejo teratogenih vplivov pri uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov med nosečnostjo.

Pri ponovni uvedbi zdravila Dienille je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov med dojenjem lahko vpliva na zmanjšanje količine izločenega materinega mleka in spremeni njegovo sestavo. V mleko se izločijo minimalne količine učinkovin in/ali pomožnih snovi, ki lahko prizadenejo novorojenca. Zato ni priporočljivo, da doječe matere jemljejo zdravilo Dienille.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Opazili niso nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

V naslednji razpredelnici so v padajočem vrstnem redu pogostnosti naštetih neželeni učinki tablet, ki vsebujejo 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola. To so pogostnosti neželenih učinkov, ki so jih opazili med kliničnim preskušanjem tablet, ki vsebujejo 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola (skupno število sodelujočih žensk v teh raziskavah je bilo 3590); pojav teh neželenih učinkov je lahko povezan z uporabo zdravila Dienille. Ker pa so bili vsi neželeni učinki manj pogosti od 1/10, niso uvrščeni v kategorijo "zelo pogosti".

Za podroben prikaz pogostnosti neželenih učinkov smo uporabili naslednjo razvrstitev:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki (<1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V času študij z zdravilom Dienille, ki vsebuje 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov		
	pogosti	občasni	redki
Bolezni živčevja	glavobol	migrena, krč v nogah	
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje, živčnost	anoreksija, zmanjšan libido, izbruhi agresije, brezbriznost
Očesne bolezni		oftalmološke težave	motnje vida, konjunktivitis, neprenašanje kontaktnih leč
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			naglušnost
Srčne bolezni		visok ali nizek krvni tlak	tahikardija, težave s srcem
Žilne bolezni		bolezni ven	tromboflebitis, VTE ali ATE/pljučna embolija, hematoma, možganskožilne bolezni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			vnetje obnosnih votlin, astma, okužbe zgornjih dihal
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	slabost, bruhanje	driska
Bolezni kože in podkožja		akne/aknam podobni dermatitis, izpuščaji (eksantem), ekcem, kožne spremembe, kloazma, izpadanje las/dlak	multiformni eritem, srbenje
Bolezni endokrinega sistema			hipertrihoza, virilizem
Bolezni sečil		okužbe sečil	
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost ali bolečina v dojkah	neredne krvavitve, odsotnost vmesne krvavitve, dismenoreja, povečanje dojk, nastanek ovarijskih cist, disparevnija, vaginitis/vulvovaginitis, spremembe v nožničnem izločku	hipomenoreja, mastitis, fibrocistične bolezni dojk, izcedek iz dojk, leiomiom, endometritis, salpingitis
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidiaza nožnice ali druge glivične okužbe	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		vročinski valovi, utrujenost/šibkost, slabo počutje, bolečine v hrbtu, spremembe telesne teže, povečan	alergijske reakcije, gripi podobni simptomi

		apetit, edem	
--	--	--------------	--

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- venska ali arterijska tromboembolija;
- hipertenzija;
- tumorji jeter;
- pojav ali poslabšanje bolezni po uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis, porfirija, sistemski eritematozni lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova horea, hemolitično-uremični sindrom, holestatska zlatenica;
- kloazma.

Tveganje za pojav raka na dojki je rahlo povečano pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive. Ker pa je tveganje za razvoj raka na dojkah pri ženskah, mlajših od 40 let, majhno, je tveganje za rak na dojki majhno v primerjavi s celotnim tveganjem. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Pri ženskah s prirojenim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo bolezenske znake angioedema.

Za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali neučinkovitosti kontracepcije lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutna peroralna toksičnost dienogesta in etinilestradiola je majhna. Če majhen otrok vzame velik odmerek zdravila Dienille, je le majhna možnost za pojav simptomov zastrupitve. Preveliko odmerjanje lahko povzroči slabost, bruhanje in pri mladih dekletih tudi odtegnitveno krvavitev. Posebno zdravljenje ni potrebno. Po potrebi zdravimo simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA16.

Zdravilo Dienille je kombiniran hormonski kontraceptiv z antiandrogenim učinkom; njegova estrogena komponenta je etinilestradiol, dienogest pa je njegova gestogena komponenta.

Kontracepcijski učinek zdravila Dienille temelji na več dejavnikih. Primarni mehanizem njegovega delovanja je zaviranje ovulacije in spremembe cervikalne sluzi.

Na podlagi obsežne nadzorne študije znaša neprilagojeni Pearlov indeks 0,14, medtem ko je vrednost prilagojenega 0,09.

Antiandrogeni učinek kombinacije etinilestradiola in dienogesta temelji med drugim na zmanjšanju ravni androgenov v serumu. Multicentrična študija, ki je zajela 1040 bolnic v starosti od 16 do 40 let, z blago do zmerno izraženimi papulopustuloznimi aknami, je pokazala, da filmsko obložene tablete z 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola enako dobro delujejo na izboljšanje števila skupnih in vnetnih lezij po 6 ciklusih zdravljenja kot referenčni trifazni kombinirani hormonski kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol in norgestimat.

Dienogest je derivat nortestosterona. *In vitro* se veže na progesteronske receptorje z 10 do 30-krat manjšo afiniteto kot drugi sintetični gestogeni. *In vivo* dienogest nima večjih androgenih, mineralokortikoidnih ali glukokortikoidnih učinkov.

Dienogest tudi v monoterapiji zavira ovulacijo v 1-mg dnevnem odmerku.

Kontraceptivi, ki vsebujejo večje odmerke etinilestradiola (npr. 50 µg), ponujajo dokajšnjo zaščito proti tveganju za razvoj nekaterih drugih vrst raka (npr. rak na jajčnikih in rak na endometriju), ni pa znano ali imajo to prednost tudi kombinirani hormonski kontraceptivi v manjših odmerkih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etinilestradiol

Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in v celoti absorbira. Po zaužitju zdravila Dienille doseže najvišjo serumsko koncentracijo, približno 67 pg/ml, v 1,5 do 4 urah. Med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se etinilestradiol izdatno presnovi, zaradi česar je njegova povprečna peroralna biološka razpoložljivost približno 44 %.

Porazdelitev

Etinilestradiol se v velikem obsegu, a nespecifično veže na serumski albumin (približno 98%) in zveča serumске koncentracije globulina, ki veže spolni hormon (SHBG). Navidezni volumen distribucije etinilestradiola je približno 2,8 do 8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se konjugira tako v sluznici tankega črevesa, kot tudi v jetrih. Presnovi se z aromatsko hidrosilacijo, pri čemer nastane veliko število hidroksiliranih in metiliranih derivatov, ki so prisotni kot prosti presnovki ali kot presnovki glukuronida ali sulfatov. Ugotovljeni presnovni očistek je med 2,3 in 7 ml/min/kg.

Etinilestradiol je *in vitro* reverzibilni inhibitor encimov CYP2C19, CYP1A1 in CYP1A2 kot tudi inhibitor mehanizma delovanja encimov CYP3A4/5, CYP2C8, in CYP2J2.

Izločanje

Koncentracije etinilestradiola v serumu se zmanjšujejo v dveh fazah, za kateri so značilni razpolovni časi 1 ura in 10 do 20 ur. V nespremenjeni obliki se zdravilo ne izloči. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v urin in žolč je 4:6, pri čemer je razpolovni čas približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici terapevtskega ciklusa, ko je serumska koncentracija dvakrat večja kot po posameznem odmerku.

Dienogest

Absorpcija

Zaužiti dienogest se hitro in skoraj v celoti absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 51 pg/ml, doseže v 2,5 urah po zaužitju zdravila Dienille. V kombinaciji z etinilestradiolom je njegova povprečna biološka razpoložljivost okoli 96 %.

Porazdelitev

Dienogest se veže na serumski albumin, ne veže pa se na SHBG ali na kortikosteroide-vezoči globulin (CBG). 10 % celotne koncentracije zdravila je prisotnih kot nevezani steroid, 90 % pa je nespecifično vezanih na albumin. Navidezni volumen distribucije dienogesta je okoli 37 do 45 l.

Biotransformacija

Dienogest se presnovi predvsem s hidroksilacijo, vendar pa ima pomembno vlogo pri tvorbi endokrinološko neaktivnih presnovkov tudi konjugacija. Ti presnovki se hitro izločijo iz plazme, zato poleg nespremenjenega dienogesta ne zaznamo večje količine njegovih presnovkov v človeški plazmi. Po enkratnem odmerku je njegov skupni očistek (Cl/F) 3,6 l/uro.

Izločanje

Razpolovni čas dienogesta je 8,5 do 10,8 ure. Skozi ledvica se v nespremenjeni obliki izloči le zanemarljiva količina dienogesta. Po 0,1-mg/kg odmerku je bilo razmerje med renalnim in fekalnim izločanjem 3:1. Po zaužitju zdravila se 86% odmerka izloči v 6-ih dneh; velik del dienogesta se izloči v prvih 24-ih urah, predvsem z urinom.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Serumska koncentracija SHBG proteinov ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Po vsakodnevem uživanju zdravila se serumska koncentracija dienogesta poveča za 1,5-krat in doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 4-dnevni uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih je bilo ugotovljeno, da je učinek etinilestradiola in dienogesta omejen na farmakološke lastnosti učinkovin.

Preskusi reprodukcijske toksičnosti dienogesta so pokazali značilne gestogene učinke: povečanje števila anomalij pred in po implantaciji, podaljšanje gestacijske dobe, povečanje umrljivosti novorojenih mladičev. Pri potomcih živali, ki so v pozni dobi brejosti in laktacije prejele velike odmerke dienogesta, lahko nastopijo motnje plodnosti.

Etinilestradiol je estrogena sestavina v večini kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstev. V velikih odmerkih je bil embriotoksičen in je imel škodljive učinke na diferenciacijo urogenitalnih organov.

Predklinični podatki o toksičnosti na osnovi običajnih študij, ne kažejo, da bi ponavljajoči se odmerki zdravila poleg zgoraj navedenih dejstev, ki so ponavadi povezana z uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, lahko bili poseben dejavnik tveganja za genotoksičnost in kancerogenost.

Vendar pa je treba upoštevati, da lahko spolni hormoni spodbudijo rast specifičnih od hormonov odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, povidon 30, smukec

Filmska obloga

Opaglos 2 clear, ki vsebuje: premreženi natrijev karmelozat, glukozo, maltodekstrin, natrijev citrat dihidrat, sojin lecitin.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijev pretisni omot, velikosti pakiranja: 21, 3x21 in 6x21 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Exeltis Magyarország Kft.
Fő u. 14-18. 2. Em.
H-1011 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00471/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 2. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 1. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.12. 2018