

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-5656</u> , <u>04.09.09</u>
Одобрено: <u>20.08.2009г.</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dienille 2 mg/ 0.03 mg film-coated tablets
Диенил 2 mg/ 0.03 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg диеногест и 0,03 mg етинилестрадиол.

Помощни вещества: лактоза монохидрат (54,6 mg), глюкоза (0,085 mg) и соев лецитин (0,031 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до светло сиви, кръгли двойно изпъкнали филмирани таблетки с диаметър 5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Хормонална контрацепция.
- За лечение на леко до умерено изразено акне, което не се повлиява от локално третиране само при жени, които желаят перорална контрацепция с цел предпазване от забременяване и при които няма противопоказания за комбинирана перорална контрацепция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение на Dienille

Филмираните таблетки се приемат ежедневно по едно и също време (с някаква течност, ако е необходимо), съгласно последователността, отбелязана на опаковката на блистера. В продължение на 21 последователни дни се приема по една филмирана таблетка дневно. Всяка следваща опаковка се започва след 7 дни без прием на таблетки; обикновено през този период започва кървене от прекъсването на хормоналния прием. По принцип то започва 2-3 дни след приема на последната таблетка и може все още да не е приключило при приемането на първата филмирана таблетка от следващата опаковка.

Как да започнете приема на Dienille

Когато през миналия месец не е използван хормонален контрацептив

Трябва да се приеме една филмирана таблетка в първия ден на менструалния цикъл (като първият ден на менструацията се отбелязва като Ден 1).

Когато се преминава от комбинирана контрацепция (комбиниран перорален контрацептив, вагинален пръстен, трансдермален пластир) към перорална контрацепция

Жената трябва да започне приема на Dienille в деня след обичайния период без таблетки или интервал с плацебо таблетки на приемания преди това комбиниран перорален контрацептив или в деня след последната активна таблетка на приемания преди това комбиниран перорален контрацептив. В случай, че е бил използван вагинален пръстен или трансдермален пластир, за предпочитане е жената да започне приема на Dienille в деня на отстраняването им, но най-късно - когато би трябвало да бъде следващото приложение на пръстена/пластира.

Когато се заменя монокомпонентен продукт, съдържащ само прогестерон (минитаблетки, инжекции или импланти), или интраутеринна система, освобождаваща прогестерон (IUS)

Жени, които приемат минитаблетки, съдържащи само прогестерон, могат по всяко време да ги заменят с комбинирани перорални контрацептиви. Използващите импланти или интраутеринни системи с прогестерон могат да започнат приема на таблетките в деня, в който отстранят импланта или интраутеринната система (IUS). Жени, прилагащи инжекции, могат да започнат приемането на филмираните таблетки в деня, когато би трябвало да се приложи следващата инжекция. Но при всички тези случаи трябва да се вземат допълнителни контрацептивни предпазни мерки в първите 7 дни.

Приложение след аборт в първия триместър

Приемът на продукта може да започне веднага; не е необходимо да се използва допълнителен контрацептивен метод.

Приложение след раждане и след аборт във втория триместър:

Продуктът може да се започне 21-28 дни след раждане или аборт във втория триместър. Ако се забави започването на приема на продукта, трябва да използвате и друг контрацептивен метод (напр. бариерен) в първите 7 дни на прием на таблетки. Въпреки това, ако вече сте имали полово сношение преди това, трябва да се изключи наличието на бременност, или приемът на филмираните таблетки трябва да се отложи до следващия менструален цикъл.

Какво трябва да направите, ако сте пропуснали да вземете таблетки

Ако вземете забравената филмирана таблетка **в рамките на 12 часа**, не са необходими допълнителни предпазни мерки; продуктът трябва да се приеме възможно най-скоро и следващите таблетки трябва да се вземат в обичайното време.

Ако са минали **повече от 12 часа**, контрацептивната надеждност на таблетката може да се намали. В този случай трябва да следвате правилата, дадени по-долу:

1. Приемът на филмираните таблетки не трябва да се спира за повече от 7 дни.
2. За постигане на подходящо подтискане на системата хипоталамус-хипофиза-яйчници, филмираните таблетки трябва да се приемат 7 дни без прекъсване.

Въз основа на това може да се дадат следните насоки за ежедневната практика:

Таблетка, пропусната в първата седмица

Пациентката трябва да вземе последната забравена филмирана таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема таблетките в нормалното време. Нужно е да се използват допълнителни контрацептивни методи (напр. презерватив) в следващите 7 дни. Въпреки това, ако пациентката вече е имала полово сношение в предходните 7 дни, не може да се изключи възможността за бременност. Рискът от забременяване е пропорционален на броя на пропуснатите филмирани таблетки и се увеличава с приближаване на "периода на пропуснатите таблетки" до периода, когато не се приемат такива (края на опаковката).

Таблетка, пропусната във втората седмица

Пациентката трябва да вземе последната забравена филмирана таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема таблетките в нормалното време. Ако е приемала филмираните таблетки редовно в предходните 7 дни, няма нужда да се използват допълнителни контрацептивни предпазни мерки. Ако обаче тя е пропуснала повече от една филмирана таблетка или не е вземала таблетките редовно, в следващите 7 дни е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни методи.

Таблетка, пропусната в третата седмица

През този период рискът от недостатъчна контрацепция е изключително голям поради приближаването на периода без прием на таблетки. Все пак е възможно да се осигури някаква

степен на контрацептивна ефективност чрез модифициране на схемата на приемане на филмираните таблетки. Като се използват следващите протоколи, не се налага да се използват допълнителни контрацептивни методи, при условие, че жената е приемала редовно филмираните таблетки в предходните 7 дни. Ако не е така, трябва да се избере първия протокол и в следващите 7 дни е нужно да се използват допълнителни контрацептивни методи.

1. Пациентката трябва да вземе последната забравена филмирана таблетка, дори и да се наложи да вземе две таблетки за един ден, и след това трябва да продължи да приема таблетките в нормалното време. Следващата опаковка трябва да се започне веднага след приключване на използваната в момента опаковка, т.е. между опаковките не трябва да има интервал. Пациентката няма да получи кървене (менструация) до приключване на втората опаковка, но може да има зацапване или маркиращо кървене в дните на прием на филмираните таблетки.
2. Втората възможност е пациентката да прекрати приема на таблетките от опаковката, която използва в момента, да не приема таблетки за период от седем дни (трябва да се броят и дните, в които е пропуснала филмираната таблетка), след което продължава с нова опаковка.

Ако от използваната в момента опаковка са пропуснати няколко филмирани таблетки и не се получи очакваното кървене в периода, в който не са приемани таблетки, не може да се изключи възможността да е настъпила бременност.

В случай на стомашно-чревни разстройства

Ако в рамките на 3-4 часа след вземане на филмирана таблетка започне повръщане или диария, таблетката може да не се абсорбира добре от организма. В този случай трябва да бъде взета още една филмирана таблетка колкото е възможно по-скоро.

Ако това се случи след повече от 12 часа, трябва да бъдат следвани насоките за прием на пропуснати филмирани таблетки от точка 4.2. Ако пациентката не желае да нарушава реда на филмираните таблетки в използваната в момента опаковка, тя трябва да вземе допълнителна таблетка (или повече таблетки) от резервна опаковка.

При желание да се отложи или да се промени началния ден на менструалното кървене

За да се отложи кървенето след приключване на предходната опаковка, приемането на Dienille трябва да продължи без интервал на почивка. По време на използването на втората опаковка, пациентката може да има зацапване или маркиращо кървене по време на приема на таблетките. След приключване на втората опаковка трябва да минат 7 дни без прием на таблетки и след това може да се започне употребата на Dienille.

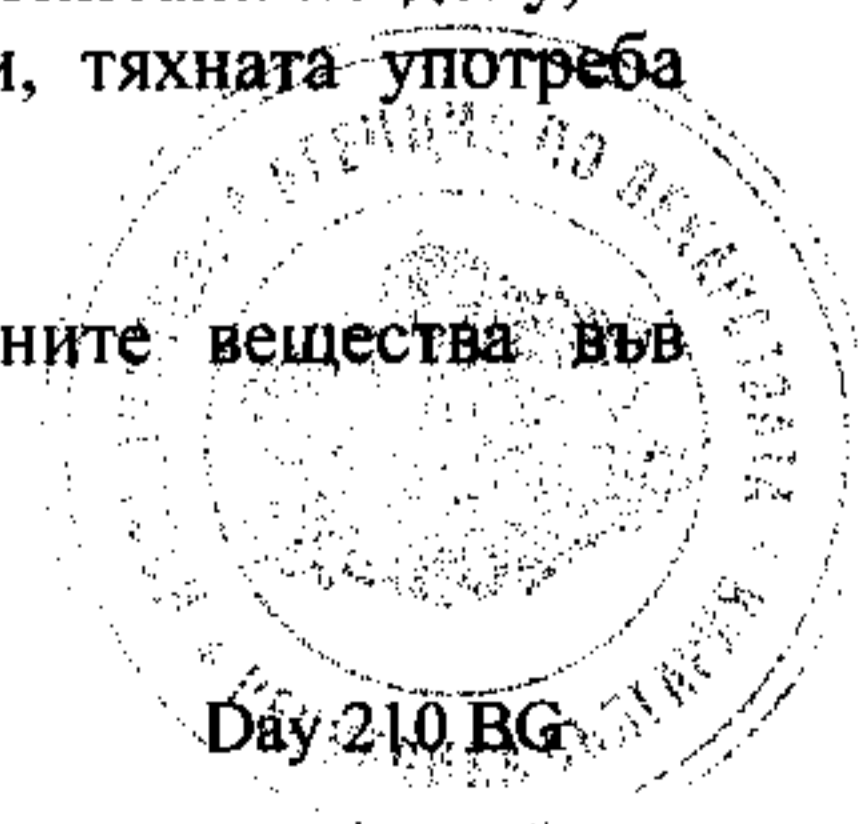
Ако пациентката желае да промени началния ден на менструалния цикъл, то продължителността на интервала без прием на таблетки може да бъде намалена с желан брой дни. Колкото по-кратък е този интервал, свободен от прием на таблетки, обаче, толкова повече се увеличава вероятността за получаване на зацапване или маркиращо кървене по време на приема на втората опаковка. (Подобно на случая на отлагане на началния ден на менструалния цикъл).

4.3 Противопоказания

При наличие на следните заболявания и състояния използването на комбинирани перорални контрацептиви е противопоказано. В случай на първа поява на заболяванията, описани по-долу, по време на приемане на комбинираните контрацептивни филмирани таблетки, тяхната употреба трябва да се спре незабавно.

Употребата на Dienille е противопоказана в следните случаи:

- свръхчувствителност към някоя от активните съставки или помощните вещества във филмираните таблетки;



- данни за венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия) или анамнеза за такава при пациентката;
- съществуваща артериална тромбоза (мозъчно-съдови инциденти, инфаркти), анамнестични данни за такава или дори наличие на продромални симптоми (като ангина пекторис и преходни исхемични атаки);
- при наличие на тежък рисков фактор или на много рискови фактори за артериална тромбоза:
 - захарен диабет със съдови увреждания;
 - тежка артериална хипертония;
 - тежка дислипидемия;
 - биохимични фактори, които могат да са показателни за вродена или придобита предразположеност за венозна или артериална тромбоза, включително С-реактивен протеин, хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С и на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант);
 - тютюнопушене (виж раздел „ Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба „)
- активно тежко чернодробно заболяване или анамнестични данни за такова при пациентката, ако функционалните чернодробни тестове все още не са се нормализирали;
- активен чернодробен тумор (доброкачествен или злокачествен) или анамнестични данни за такъв;
- доказани стероидно-зависими тумори или съмнение за такива (тумори на половите органи или рак на гърдата);
- вагинално кървене от неясен произход;
- мигрена с фокална неврологична симптоматика в анамнеза на пациентката;
- панкреатит или анамнестични данни за такъв, ако са свързани с тежка хипертриглицеридемия;
- тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако някое от гореизброените състояния е налице, трябва да се прецени съотношението полза/риск от употребата на комбинираните перорални контрацептиви за всяка отделна жена и то да се обсъди с нея преди вземане на решение за използването им. Пациентката трябва да бъде предупредена, че в случай на поява, утежняване или обостряне на тези състояния, незабавно трябва да се потърси медицинска помощ. Лекарят трябва да прецени дали употребата на Dienille трябва да бъде прекратена.

Съдови заболявания

Поради възможността за тежко увреждане на здравето (вж. точка 4.8), при персистиране на рисковите фактори (като варикозни вени, напреднал флебит и тромбоза, наличие на сърдечно заболяване, наднормено тегло, нарушения в кръвосъсирването), употребата на комбинираните перорални контрацептиви трябва да се прецени внимателно спрямо възможните рискове преди започване на прием на Dienille.

Употребата на всеки комбиниран перорален контрацептив носи повишен риск за венозна тромбемболия (ВТЕ) в сравнение с лицата, които не употребяват контрацептиви. Повишеният риск от ВТЕ е най-голям през първата година на прием на комбинираните перорални контрацептиви. Този повишен риск е по-малък от риска за ВТЕ при бременност, който се оценява на 60 на всеки 100 000 бременности. ВТЕ може да бъде фатална в 1-2% от случаите. Не е известно как Dienille **увеличава** риска от ВТЕ в сравнение с другите комбинираните перорални контрацептиви.

Епидемиологични проучвания са показали, че честотата на възникване на ВТЕ при лица, използващи перорални контрацептиви с ниско съдържание на естрогени (<50 µg етинилестрадиол) е в диапазона от 20 до 40 случая на 100 000 жени годишно, но така оцененият риск варира според

количеството на прогестерона. За сравнение, при жени, не използващи перорални контрацептиви, честотата е 5 до 10 случая на 100 000 жени годишно.

При епидемиологични проучвания е открита връзка между употребата на комбинирани перорални контрацептиви и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда, транзиторна исхемична атака).

Честотата на ВТЕ при жени, използващи перорални контрацептиви с 30 µg етинилестрадиол и левоноргестрел е до 20 случая на 100 000 жени годишно. Проучванията не са показали данни за различни рискове, свързани с употребата на диеногест/етинилестрадиол в сравнение с контрацептиви, съдържащи левоноргестрел.

Има много редки съобщения за тромбози на други вени или артерии, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни, мозъчни или ретинални, при жени, използващи комбинирани перорални контрацептиви. Няма консенсус за това дали честотата на тези инциденти има връзка с употребата на комбинирани перорални контрацептиви.

Симптомите на артериална или венозна тромбоза са:

- необичайни болки или подуване на крака(та);
- внезапна тежка болка в гръдния кош, разпространяваща се или не към лявата ръка;
- внезапен недостиг на въздух;
- внезапна кашлица;
- всяко необичайно силно и продължително главоболие;
- внезапна частична или пълна загуба на зрение;
- диплопия;
- неясен говор или афазия;
- световъртеж;
- колапс с или без фокална епилепсия;
- внезапна слабост или подчертано изтръпване на едната страна или на част от тялото;
- двигателни нарушения;
- "остър" корем;

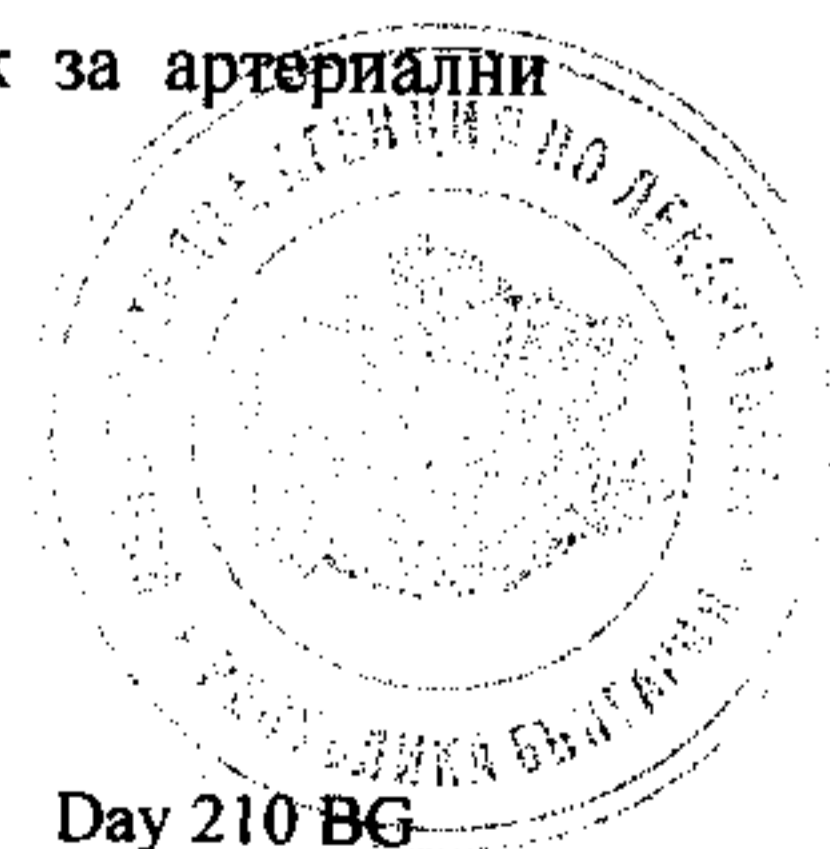
Жените, приемащи комбинирани перорални контрацептиви са с по-висок риск за **венозни** тромбоемболични усложнения при наличие на следните фактори:

- напреднала възраст;
- фамилна анамнеза за венозна тромбоемболия (при брат/сестра или родител в сравнително млада възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да приема или не комбинирани перорални контрацептиви;
- продължителна имобилизация, голяма оперативна интервенция, операции на долните крайници или голяма травма. При тези условия е препоръчително приемът на комбинирани перорални контрацептиви да се прекрати (в случай на планова операция - поне четири седмици по-рано), и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Ако спирането на приема на комбинираните перорални контрацептиви не е било възможно в правилния момент, трябва да се вземат нужните мерки за профилактика на тромбози;
- наднормено тегло (индекс на телесната маса, $\text{body mass index} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в развитието или прогресирането на дълбоката венозна тромбоза.

Жените, приемащи комбинирани перорални контрацептиви са с по-висок риск за **артериални** тромбоемболични усложнения при наличие на следните фактори:

- напреднала възраст;
- дислиппротеинемия;
- хипертония;
- заболяване на сърдечните клапи;
- предсърдно мъждене;



- мигрена;
- фамилна анамнеза за тромбемболия (артериална тромбемболия при брат/сестра или родител в сравнително млада възраст). Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да приема или не комбинирани перорални контрацептиви;
- наднормено тегло (индекс на телесната маса, body mass index, над 30 kg/m²);
- пушене: пушенето увеличава риска от сериозни сърдечно-съдови нежелани реакции (например инфаркт на миокарда, инсулт) при прием на перорални контрацептиви. Рискът допълнително се увеличава при по-интензивно пушене и по-напреднала възраст.

На жените над 30 годишна възраст, приемащи перорални контрацептиви, трябва да се препоръчва да прекратят пушенето. Ако пациентката не се отказва от пушенето, трябва да се използват други методи на контрацепция, особено при наличие и на други рискови фактори. Наличието на тежък рисков фактор (фактори), водещ до развитие на венозни или артериални заболявания, може да е противопоказание за приложение на Dienille. Трябва да се прецени и започване на антикоагулантно лечение. Жените, приемащи комбинирани перорални контрацептиви, трябва да бъдат предупреждавани, че ако почувстват симптоми на вероятна тромбоза, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. В случай на тромбоза или съмнение за тромбоза, приемът на комбинирани перорални контрацептиви трябва да се прекрати и да се използват алтернативни методи на контрацепция поради тератогенния ефект на антикоагулантите (кумаринови производни).

Трябва да се отбележи също, че рискът от тромбоемболия е повишен в периода след раждане (вж. точка 4.6).

Други заболявания, които са свързани с нежелани съдови инциденти, включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитично-уремичен синдром, хронични възпалителни чревни заболявания (болест на Crohn или улцерозен колит).

Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи при приемане на комбинирани перорални контрацептиви (което може да е продромално за мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на употребата на таблетките.

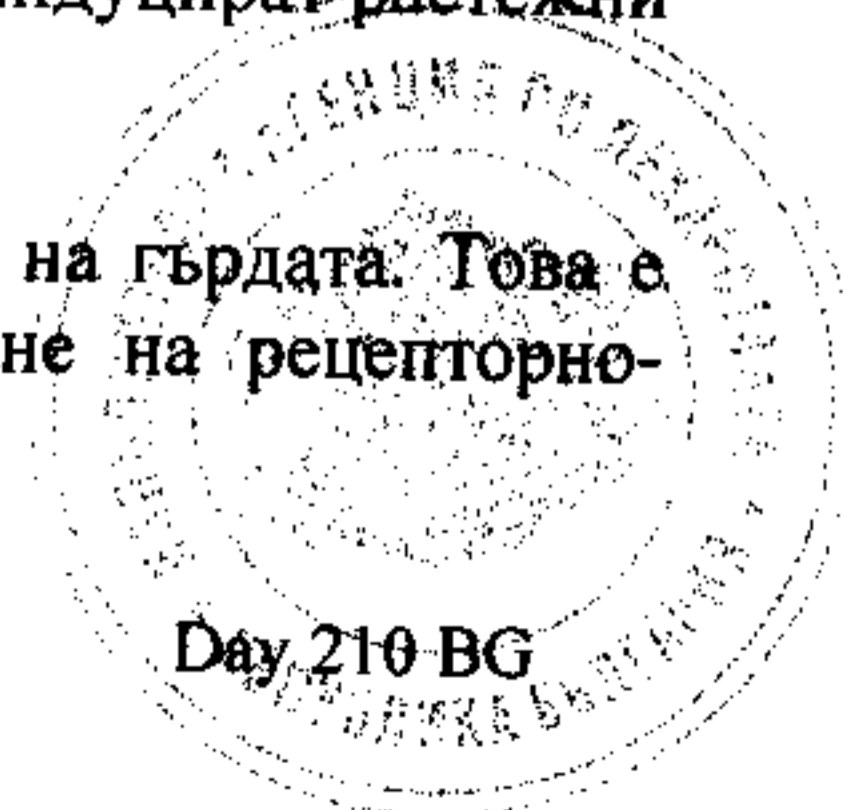
рак

В някои проучвания е било съобщено за повишен риск за рак на шийката на матката при жени, употребявали дълго време комбинирани перорални контрацептиви, но все още има противоречия относно степента, в която това може да се дължи на съпътстващите фактори (като сексуалното поведение, честотата на инфектирането с човешки папилома вирус и т.н.).

Мета-анализ от 54 епидемиологични проучвания е показал, че е налице слабо повишен относителен риск (RR = 1,24) за развитие на рак на гърдата при жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви. Повишеният риск постепенно изчезва за 10 години след прекратяване на употребата на таблетките. За допълнителна информация вж. точка 4.8.

Ракът на гърдата е хормонално зависим тумор. Някои състояния като ранно менархе, късна (след 52-годишна възраст) менопауза, множество раждания, ановулаторни цикли и т.н., са били посочени като рискови фактори за развитието на рак на гърдата. Тези рискови фактори увеличават възможността за хормонални ефекти в патогенезата на рака на гърдата. Хормоналните рецептори играят централна роля в туморната биология на рака на гърдата. Някои от тях индуцират растежни фактори като например трансформирация растежен фактор-алфа (TGF-алфа).

Естрогените и гестагените влияят върху пролиферацията на клетките на рака на гърдата. Това е рационалният подход според туморната биология за лекарствено повлияване на рецепторно-положителните постменопаузални случаи на рак на гърдата.



Няколко епидемиологични проучвания, изследващи връзката между комбинираните перорални контрацептиви и рака на гърдата признават, че развитието на рак на гърдата при жени на средна възраст е свързано с ранното начало и продължителното приложение на комбинирани перорални контрацептиви. Това обаче е само един между възможните други фактори. Рядко се съобщава за доброкачествени или в много редки случаи - за злокачествени чернодробни тумори при жени, употребявали дълго време контрацептивни таблетки. В изолирани случаи тези тумори са били причина за животозастрашаващи коремни кръвоизливи. В диференциалната диагноза трябва да се има предвид чернодробен тумор, когато са налице болка в горната част на корема, увеличен черен дроб или белези на интраабдоминален кръвоизлив.

Други заболявания

Ако в анамнезата на пациентката или във фамилната анамнеза има данни за хипертриглицеридемия, употребата на комбинирани перорални контрацептиви може да увеличи риска от развитие на панкреатит.

Въпреки че повишаването на кръвното налягане е често при жени, употребяващи контрацептивни таблетки, клинично проявената хипертония е рядко срещана в тази група пациенти. Ако обаче по време на приемането им се развие хипертония, употребата на таблетките трябва да се прекрати и да започнат да се прилагат мерки за понижаване на кръвното налягане. След успешно лечение на хипертонията е възможно приемането на перорални контрацептиви да се възобнови, ако лекарят счита, че е безопасно.

Ако при приемане на комбинирани перорални контрацептиви при предварително съществуваща хипертония, постоянно повишените стойности на кръвното налягане или значителното му повишаване не се повлияват адекватно от антихипертензивно лечение, то приемът на контрацептивните таблетки трябва да се прекрати.

Употребата на комбинирани перорални контрацептиви може да се възобнови, ако с антихипертензивно лечение се постигнат нормални стойности на кръвното налягане, когато това се счете за подходящо.

Въпреки че не е била доказана причинно-следствена връзка, следните заболявания / състояния се влошават при употреба на комбинирани перорални контрацептиви и по време на бременност: холестатична жълтеница и/или сърбеж, камъни в жлъчката, порфирия, системен лупус еритематозус, хемолитично-уремичен синдром, хорея на Sydenham, гестационен херпес, увреден слух вследствие на отосклероза на средното ухо.

Ако е налице активно или хронично чернодробно заболяване, приложението на комбинирани перорални контрацептиви трябва да се отложи до нормализиране на функционалните чернодробни изследвания.

Ако възникне жълтеница, дължаща се на бременност или на употреба на стероиди, или се развие холестатичен сърбеж, употребата на хормонални контрацептиви трябва да се прекрати.

Комбинираните перорални контрацептиви може да намалят глюкозния толеранс и да повишат нуждите от инсулин в периферните тъкани, въпреки това обикновено не се налага да се променя режима на антидиабетичното лечение при жени, приемащи контрацептивни таблетки. Състоянието им все пак трябва да се наблюдава внимателно, особено при започване на прием на таблетките.

Описани са случаи на развитие на болест на Stohn и на улцерозен колит при жени, употребяващи контрацептивни таблетки.

Понякога е възможно да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма по време на бременност. Жените, при които е налице тенденция към развитие на хлоазма, трябва да избягват прекаленото излагане на слънце или на ултравиолетови лъчи, докато приемат препаратите.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или да обострят симптомите на ангиоедем.

Имало е съобщения за влошаване на ендогенна депресия или епилепсия по време на употреба на комбинирани перорални контрацептиви.

Приложението на естрогени при момичета може да предизвика преждевременно затваряне на епифизите, което води до намалена крайна височина.

Комбинирани таблетки, съдържащи прогестин, могат да имат характеристики на алдостеронови антагонисти, което може да има важно влияние върху нивото на калия.

Медицински изследвания

Преценката на жените преди да започнат или да възобновят приемането на Dienille трябва да включва подробна лична (и фамилна) анамнеза. Трябва да се изключи наличие на бременност. Трябва да бъде измерено кръвното налягане и медицинският преглед трябва да бъде воден от това, както и от точки 4.3 и 4.4. Жените, приемащи Dienille трябва да се запознаят внимателно с листовката за пациента и да следват указанията в нея. Честотата и естеството на тези изследвания трябва да се ръководят от съответните насоки и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да бъдат предупредени, че таблетките не ги предпазват от инфекция с HIV (СПИН) или други заболявания, предавани по полов път.

Важно е и редовното медицинско проследяване, тъй като някои противопоказания или рискови фактори могат да се появят за първи път по време на приложение на комбинираните перорални контрацептиви.

Намалена надеждност

Надеждността на комбинираните перорални контрацептиви може да се намали при следните обстоятелства: ако пациентката не приема редовно филмираните таблетки, ако се появи повръщане или тежка диария (вж. точка 4.2, или поради взаимодействие с други медикаменти (вж. точка 4.5)).

Промяна в кървенето

Комбинираните перорални контрацептиви могат да причинят нередовно вагинално кървене (зацапване или маркиращо кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това изследването на причината за необичайното кървене трябва да се отложи до настъпване на хормонално равновесие; обикновено това става след около три месечни цикъла.

Ако е налице нередовно кървене след редовни цикли или непрекъснато кървене, трябва да се изключат нехормонални причини, например бременност и наличие на злокачествен тумор, това може да е показание и за диагностичен кюретаж.

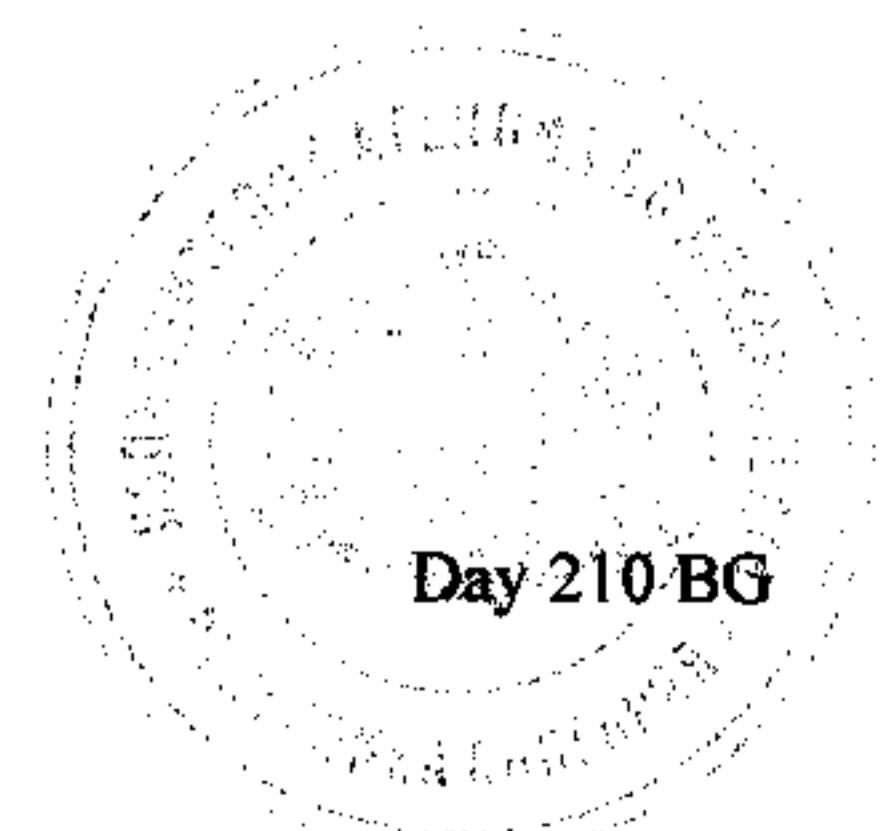
Понякога е възможно изобщо да не започне кървене в периода без прием на таблетки. Ако филмираните таблетки са били вземани правилно (съгласно посоченото в точка 4.2), е много малко вероятно да се касае за бременност. Ако кървене в периода без прием на таблетки не се появява и в края на втората опаковка или ако пациентката не е следвала горните указания, трябва да се изключи бременност, преди да се започва трета опаковка.

Метаболитни взаимодействия, водещи до повишен клирънс на половите стероидни хормони, биха могли да причинят маркиращо кървене или намален контрацептивен ефект (вж. точка 4.5).

Билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да бъде приемана едновременно с Dienille, тъй като това би могло да доведе до загуба на контрацептивния ефект (вж. точка 4.5).

Dienille

Този медикамент съдържа лактоза, глюкоза и соев лецитин. Пациентки, страдащи от редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp, глюкозно-галактозна малабсорбция, или такива, които са алергични към фъстъци и соя, не трябва да приемат този медикамент.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лекарствени продукти

Някои медикаменти, които причиняват увеличаване на клирънса на половите стероидни хормони, могат да доведат до маркиращо кървене или до загуба на контрацептивния ефект. Тези ефекти са били наблюдавани при хидантоин, фенобарбитон, примидон, карбамазепин и рифампицин. Това вероятно е в сила и за rifabutin, efavirenz, nevirapin, oxcarbazepin, topiramate, felbamate, ritonavir, nelfinavir, griseofulvin и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тези лекарства увеличават индукцията на чернодробните ензими.

За някои антибиотици (като ampicillin или tetracycline) има подозрения, че намаляват ефективността на комбинираните перорални контрацептиви. Причините за този нежелан ефект все още не са известни.

Жени, лекуващи се краткосрочно (най-много една седмица) с изброените по-горе продукти, трябва да използват допълнителни контрацептивни методи (напр. бариерен метод) по време на лечението с тези лекарства, както и 7 дни след това.

При лечение с rifampicin допълнителните контрацептивни методи (напр. бариерен метод) трябва да се използват в хода на това лечение и да се продължат 4 седмици след прекратяването му. Ако приключването на една опаковка надхвърли периода на приемане на други лекарства, следващата опаковка трябва да се започне без обичайния интервал без таблетки.

Дозата на контрацептивни стероиди трябва да се увеличи при дългосрочно лечение с медикаменти, които са индуктори на чернодробната ензимна система. Ако лекарството води до нежелани ефекти (напр. неправилно кървене), или ако изглежда неефективно, трябва да се приложи друг нехормонален метод на контрацепция.

Пероралните контрацептиви могат да окажат влияние върху метаболизма на някои други активни вещества. По подобен начин могат да се увеличат (напр. при cyclosporin) или да се намалят (напр. при lamotrigine) плазмените и тъканните им концентрации.

Прогестиновата съставка може да взаимодейства с ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, калий-съхраняващи диуретици, алдостеронови антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

При *in vitro* изпитвания диеногест не е подтискал функциите на ензимната система на цитохром-P450 в прилаганите дози, следователно не може да се очаква взаимодействие с други медикаменти от страна на тази ензимна система.

Лабораторни изследвания

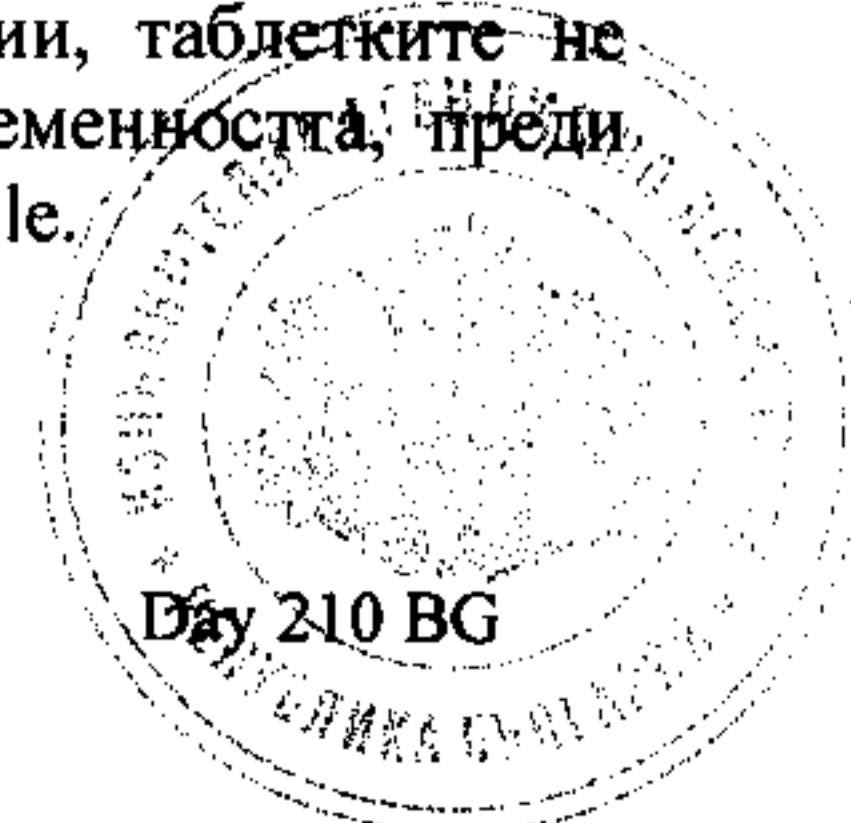
Употребата на стероиди може да окаже влияние върху резултатите от някои лабораторни изследвания. Такива са: биохимичните параметри на чернодробните, щитовидните, адреналните и бъбречните функции, плазмените нива на белтъци (като кортикостероид-свързващите глобулини) и фракциите липид/липопротеин, въгледехидратния метаболизъм и параметрите на коагулацията и фибринолизата. Въпреки тези промени стойностите остават в границите на нормата.

Забележка: С оглед откриване на риск от евентуални взаимодействия е нужно да се консултирате с информацията за съпътстващите медикаменти.

4.6 Бременност и кърмене

Dienille е противопоказан за употреба по време на бременност.

Ако по време на употреба на перорални контрацептиви настъпи бременност, приемането на препарата трябва незабавно да се прекрати. Въз основа на продължителни епидемиологични проучвания поколението на жени, приемали комбинирани перорални контрацептиви преди забременяването, не е застрашено от повишен риск от вродени малформации, таблетките не оказват и тератогенни ефекти върху плода при прием в ранната фаза на бременността, преди жената да разбере, че е бременна. Не са провеждани подобни проучвания с Dienille.



Тъй като има ограничени данни за употребата на Dienille по време на бременност, отрицателните му ефекти върху бременността или върху плода и новороденото не могат да бъдат установени, за това няма налични епидемиологични данни.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност по време на бременност и кърмене (виж точка 5.3). Ефектите при хората са неизвестни. Въз основа на наличните досега данни от проучвания, приемането на комбинирани перорални контрацептиви по време на бременност не води до тератогенни ефекти.

Употребата на комбинирани перорални контрацептиви по време на кърмене може да доведе до редуциране на количеството отделяно мляко и до промяна в състава му. Незначителни количества от активните вещества и/или помощните вещества се отделят в млякото и вероятно оказват влияние върху новороденото. Не се препоръчва употребата на Dienille от жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dienille не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви има повишен риск от венозна и артериална тромбоемболия (напр. венозна тромбоза, белодробна емболия, инсулт, инфаркт). Някои фактори като пушене, хипертония, нарушения в кръвосъсирването и в липидния метаболизъм, тежко затлъстяване, варикозни вени, напреднал флебит и тромбоза, могат да увеличат риска от венозна и артериална тромбоемболия. За най-тежките нежелани лекарствени ефекти при жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви вж. точка 4.4.

В следващата таблица нежеланите реакции на таблетките диеногест 2 mg / етинилестрадиол 0,03 mg са изброени по намаляване на честотата. Това са честотите на нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични тестове с таблетки диеногест 2 mg / етинилестрадиол 0,03 mg (в тези проучвания са участвали общо 3590 жени); появата на тези реакции може да бъде свързана с употребата на Dienille. Тъй като всички нежелани реакции са били по-редки от 1/10, нито една от нежеланите реакции не се е наблюдавала "много често".

За определяне на честотата на нежеланите реакции е използвана следната класификация:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да бъдат оценени въз основа на наличните данни).

Следните нежелани реакции са били съобщавани по време на проучвания, провеждани с диеногест 2 mg / етинилестрадиол 0,03 mg Dienille:

Органна система	Честота на нежеланите реакции		
	Чести	Нечести:	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Мигрена, крампи в краката, депресивно настроение, нервност	Анорексия, отслабено либидо, агресивни реакции, безразличие
Нарушения на очите		Очни оплаквания	Нарушено зрение, конюнктивит, непоносимост към контактни лещи
Нарушения на ухото и лабиринта			Трудно чуване
Сърдечно - съдови		Високо или ниско кръвно	Тахикардия, сърдечни

нарушения		налягане, венозни нарушения	проблеми, тромбоза /белодробна емболия, хематоми, мозъчно-съдови нарушения, анемия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Синуит, астма, инфекции на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема	Гадене, повръщане, повишен апетит	Диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне / акне - подобен дерматит, екзантем, екзема, кожни нарушения, хлоазма, косопад	Erythema multiforme, сърбеж, хипертрихоза, вирилизъм
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инфекции на пикочните пътища	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Тежест или болка в гърдите	Нередовно кървене, липса на кървене (слаба менструация), дисменорея, увеличение на гърдите, поява на кисти на яйчниците, диспареуния, вагинит/ вулвовагинит, промени във вагиналната секреция	Хипоменорея, мастит, фиброкистозни промени в гърдите, секреция от гърдите, лейомиома, ендометрит, салпингит
Инфекции и инфестации		Вагинална кандидоза и други гъбични инфекции	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Горещи вълни, умора / слабост, болки в гърба, вагинална кандидоза и други гъбични инфекции промени в телесното тегло, отоци	Алергични реакции, грипозни симптоми

При жени, употребяващи комбинирани перорални контрацептиви са били съобщавани следните нежелани лекарствени реакции:

- артериална или венозна тромбоемболия;
- хипертония;
- тумори на черния дроб;
- развитие или влошаване на заболявания вследствие на употребата на комбинирани перорални контрацептиви като болест на Crohn, улцерозен колит, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорей на Sydenham, хемолитично-уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- хлоазма.

Рискът от рак на гърдата е леко повишен при жени, приемащи комбинирани перорални контрацептиви. Въпреки това, тъй като рискът от развитие на рак на гърдата във възрастта под 40 години е малък, рискът от рак на гърдата е малък в сравнение с общия риск. За допълнителна информация вж. точки 4.3. и 4.4.

При жени с наследствен ангиоедем екзогенните естрогени могат да индуцират или да обострят симптомите на ангиоедем.

За допълнителна информация вж. точка 4.3. и 4.4.

4.9 Предозиране

Острата перорална токсичност на диеногест и етинилестрадиол е слаба. При поемане на значително количество Dienille от малко дете, възможността за развитие на симптоми на токсичност е малка. Предозирането може да причини гадене, повръщане, а при млади момичета – и кървене при спирането на таблетките. Не се налага специално лечение. Ако е необходимо, трябва да се прилага симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: прогестерони и естрогени, фиксирана комбинация, АТС-код: G03FA15.

Dienille е комбиниран перорален контрацептив с анти-андрогенен ефект; естрогенният му компонент е етинилестрадиол, а гестогенният - диеногест.

Контрацептивните свойства на Dienille се основават на няколко фактора. Първичният механизъм на действие е подтискане на овулацията и променяне на цервикалната слуз.

Въз основа на мащабно проучване, некоригираният индекс на Pearl е 0,14, докато коригираният е 0,09.

Анти-андрогенният ефект на комбинацията на етинилестрадиол и диеногест се основава освен на другите фактори, на редуцирането на серумните нива на андрогени. В едно многоцентрово проучване, включващо 1040 жени на възраст между 16 и 40 години, с леко до умерено аспе рарulopustulosa, филмираните таблетки с диеногест 2 mg / етинилестрадиол 0,03 mg са доказано еднакво ефикасни с референтен трифазен комбиниран перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол и норгестимейт по отношение на подобрението на броя на общите лезии и на възпалителните лезии след 6 цикъла на третиране.

Диеногест е производно на нортестостерона. *In vitro* той се свързва с рецепторите за прогестерон с 10-30 пъти по-малък афинитет в сравнение с другите синтетични гестагени. *In vivo* диеногест няма значителен андрогенен, минералкортикоиден или глюкокортикоиден ефект.

Диеногест сам по себе си подтиска овулацията в дневна доза от 1 mg.

Контрацептивите с по-висока доза етинилестрадиол (напр. 50 µg) предлагат значителна защита срещу риска от развитие на някои други видове рак (напр. рак на яйчниците и на ендометриума). Не е известно дали ниско дозираните комбинирани перорални контрацептиви също имат това предимство.

5.2 Фармакокинетични свойства

Етинилестрадиол

Абсорбция

При перорално приложение етинилестрадиолът се абсорбира бързо и напълно. След приемане на Dienille максималните серумни нива на лекарството от около 67 pg/ml се достигат след 1,5-4 часа. След абсорбция и "first-pass-effect" етинилестрадиолът се метаболизира в голяма степен, по този начин средната бионаличност е около 44%.

Разпределение

Етинилестрадиолът се свързва в голяма степен, но не специфично, със серумния албумин (приблизително 98%) и повишава серумните нива на свързващия стероидните хормони глобулин (SHBG). Етинилестрадиолът има обем на разпределение около 2,8-8,6 l/kg.



Метаболизъм

Етинилестрадиолът се конюгира както в лигавицата на тънкото черво, така и в черния дроб. Етинилестрадиолът се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране, генерират се цяла редица хидроксилирани и метилирани производни, които присъстват както в свободен вид, така и като глюкуронидни или сулфатни метаболити. Определена е скорост на метаболитен клирънс около 2,3-7 ml/min/kg.

Елиминиране

Серумните нива на етинилестрадиол намаляват в две фази, характеризиращи се с полуживот от 1 час и 10-20 часа. Непроменено лекарство не се екскретира. Метаболитите на етинилестрадиол се отделят при съотношение на уринарната към жлъчната екскреция 4:6 с полуживот около 1 ден.

Стабилни серумни нива

Стабилно серумно ниво се достига във втората половина на периода на лечение, когато серумното ниво е два пъти по-високо от това след еднократна доза.

Диеногест

Абсорбция

При перорално приложение диеногест се абсорбира бързо и почти напълно. След приемане на Dienille максимални серумни нива на лекарството от сса. 51 pg/ml се достигат след 2,5 часа. В комбинация с етинилестрадиол средната му бионаличност е около 96%.

Разпределение

Диеногест се свързва със серумния албумин, но не се свързва с SHBG или с кортикостероид-свързващия глобулин (CBG). 10% от нивата на диеногест присъстват в несвързан вид, докато 90% от него е свързан неспецифично с албумин.

Диеногест има обем на разпределение около 37-45 l.

Метаболизъм

Диеногест се метаболизира основно чрез хидроксилиране; въпреки това конюгирането също играе важна роля в създаването на ендокринно неактивни метаболити. Тези метаболити се елиминират бързо от плазмата, така въпреки непроменения диеногест, в човешката плазма не могат да бъдат открити значими нива от неговите метаболити. След единична доза диеногест има общ клирънс (Cl/F) 3,6 l/час.

Елиминиране

Диеногест има полуживот 9 часа. През бъбреците се отделят незначителни количества диеногест в непроменен вид. След доза 0,1 mg/kg, съотношението на екскрецията чрез бъбреците и чрез изпразненията е била 3:1. След перорално приложение 86% от дозата е била елиминирана в рамките на 6 дни; голяма част от това количество е отделено в първите 24 часа, главно чрез урината.

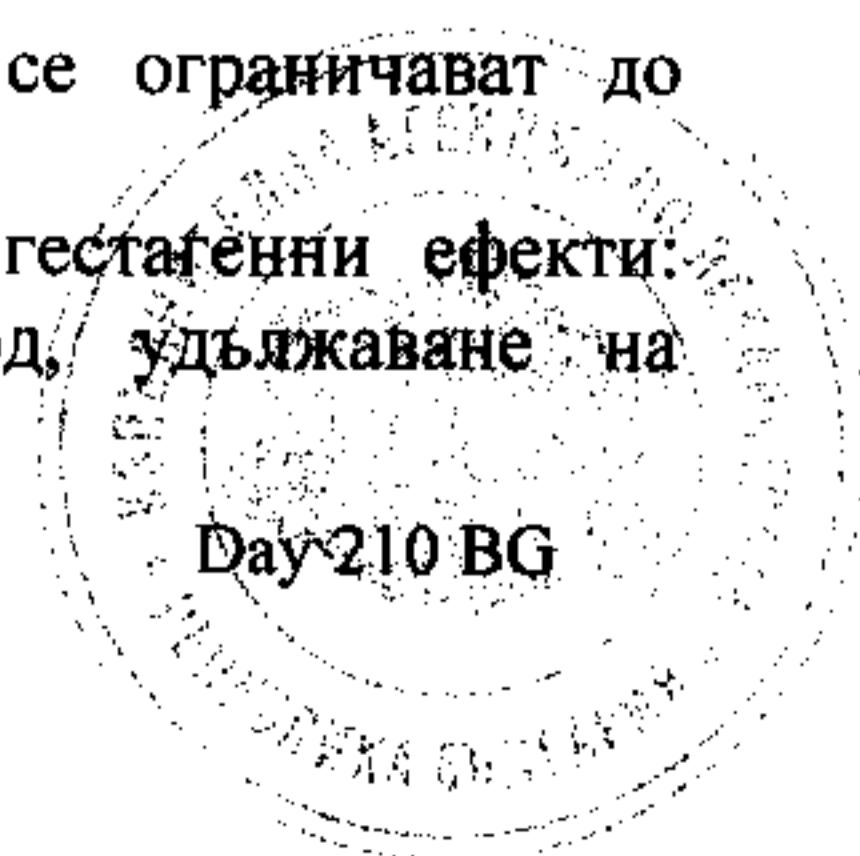
Стабилни серумни нива

Фармакокинетиката на диеногест не се влияе от серумното ниво на SHBG протеини. При ежедневно приложение серумното ниво на диеногест се увеличава до едно и половина, а състоянието на стабилно серумно ниво се достига след 4 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни ефектите на етинилестрадиол и диеногест се ограничават до фармакологичните свойства на активните съставки.

Тестове за репродуктивна токсичност с диеногест са показали типични гестагенни ефекти: увеличаване на аномалиите през пред- и постимплантационния период, удължаване на



гестационния период, увеличаване на смъртността на новородените. При даване на диеногест в големи дози на животни в късната фаза на бременността и по време на лактация, би могло да се наблюдава увреждане на плодовитостта на потомството.

Етинилестрадиол е естрогенният компонент в повечето от комбинираните перорални контрацептиви. Във високи дози е бил ембриотоксичен и е имал вреден ефект върху диференциацията на уrogenиталните органи.

Не са известни предклинични данни за токсичност от конвенционални проучвания, показващи, че повторното приложение на продукта би могло да носи особен риск за генотоксичност и карциногенност, извън по-горе изброените факти, свързани по принцип с употребата на комбинирани перорални контрацептиви, споменати по-горе.

Все пак трябва да не се забравя, че половите хормони могат да действат благотворно върху растежа на конкретните хормонално зависими тъкани и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, повидон 30, талк

Филмово покритие

Прозрачен Oraglos 2, съдържащ: Кроскармелоза натрий, глюкоза, малтодекстрин, натриев цитрат дихидрат, соев лецитин

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 25 ° C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/алуминиев блистер, размери на опаковки: 21 и 3x21 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да се предлагат на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LadeePharma Kft., 2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12., Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15 CZ/H/161/01/DC



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

