

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

48,53 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4.).

Dorin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja hormonalna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

podanie doustne

Dawkowanie

Sposób przyjmowania produktu leczniczego Dorin

Aby skutecznie zapobiegać ciąży i leczyć umiarkowany trądzik u kobiet, produkt leczniczy Dorin musi być stosowany zgodnie z instrukcją użycia. Aby zachować skuteczność antykoncepcyjną produktu leczniczego Dorin należy zapoznać się z instrukcją w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”.

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Po 3-6 miesiącach leczenia, a następnie

okresowo, należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

Należy przyjmować jedną tabletkę produktu leczniczego Dorin każdego dnia, przez 21 dni, popijając niewielką ilością wody w razie konieczności. Tabletki należy przyjmować zgodnie z kolejnością podaną na blistrze. Kolejny blister należy rozpocząć po siedmiodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek. W trakcie siedmiodniowej przerwy nastąpi krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia zwykle zaczyna się 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki z blistra i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Dorin

- *Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu:*

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

- *Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego:*

Przyjmowanie produktu leczniczego Dorin rozpocząć najlepiej w dniu następującym po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub najpóźniej po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego.

- *Zmiana z systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego:*

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Dorin tego samego dnia w którym nastąpiło usunięcie systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, jednak nie później niż w dniu w którym byłby użyty następny system terapeutyczny lub system transdermalny.

- *Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub z systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS):*

Jeśli pacjentka przyjmowała minitabletki, zmiana leczenia może mieć miejsce w dowolnie wybranym dniu (w przypadku zmiany z implantu lub IUS, powinna się ona odbyć w dniu ich usunięcia, a w przypadku zmiany ze stosowania wstrzyknięcia, w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich tych przypadkach, podczas pierwszych 7 dni przyjmowania produktu leczniczego Dorin należy dodatkowo stosować niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę barierową).

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:*

Przyjmowanie produktu leczniczego Dorin można rozpocząć natychmiast. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:*

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie tabletek później, podczas pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek musi stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę barierową). Jeśli pacjentka odbyła stosunek płciowy, przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Dorin należy upewnić się, że nie jest w ciąży lub należy poczekać aż wystąpi pierwsze krwawienie miesięczkowe.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna nie jest w pełni zapewniona.

W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nie należy przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Wymagane jest co najmniej 7 dni regularnego przyjmowania tabletek, aby osiągnąć odpowiednią ochronę antykoncepcyjną, tj. zahamować oś podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikową.

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

1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednak, jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

3. tydzień

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

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy 2 kolejnymi opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Należy zrobić przerwę w stosowaniu tabletek do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W razie ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite.

W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie "Postępowanie w razie pominięcia tabletek". Jeżeli

kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego, dodatkowego opakowania.

Opóźnienie wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu leczniczego Dorin bez jakiegokolwiek przerwy w stosowaniu tabletek. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby, nawet do zakończenia drugiego opakowania. Podczas tego okresu mogą występować krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu leczniczego Dorin.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić przerwę o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia śródcykliczne oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Dorin wskazany jest tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacientki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Dorin nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

Pacientki z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Dorin jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz również punkt 4.3.

Pacientki z niewydolnością nerek

Dla produktu leczniczego Dorin nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentek z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na zmianę leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE);
 - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S;
 - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4);
 - wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4);
- występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa);
 - choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA);
 - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń

- zakrzepowo-zatorowych, np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy);
- migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie;
- wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia;
- zapalenie trzustki, występujące obecnie lub w przeszłości, z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią;
- aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby, chyba że czynność wątroby powróci do normy
- aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi);
- krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5);
- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Dorin.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Dorin.

Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy przerwać w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwwzakrzepowego należy wdrożyć odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne związane ze stosowaniem terapii przeciwwzakrzepowej (pochodne kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne produkty, takie jak Dorin, mogą mieć nawet do 1,6-krotnie wyższy poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów z najniższym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona:**

- **ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem Dorin,**
- **jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko,**
- **oraz że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu trwającej 4 tygodnie lub dłużej.**

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

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

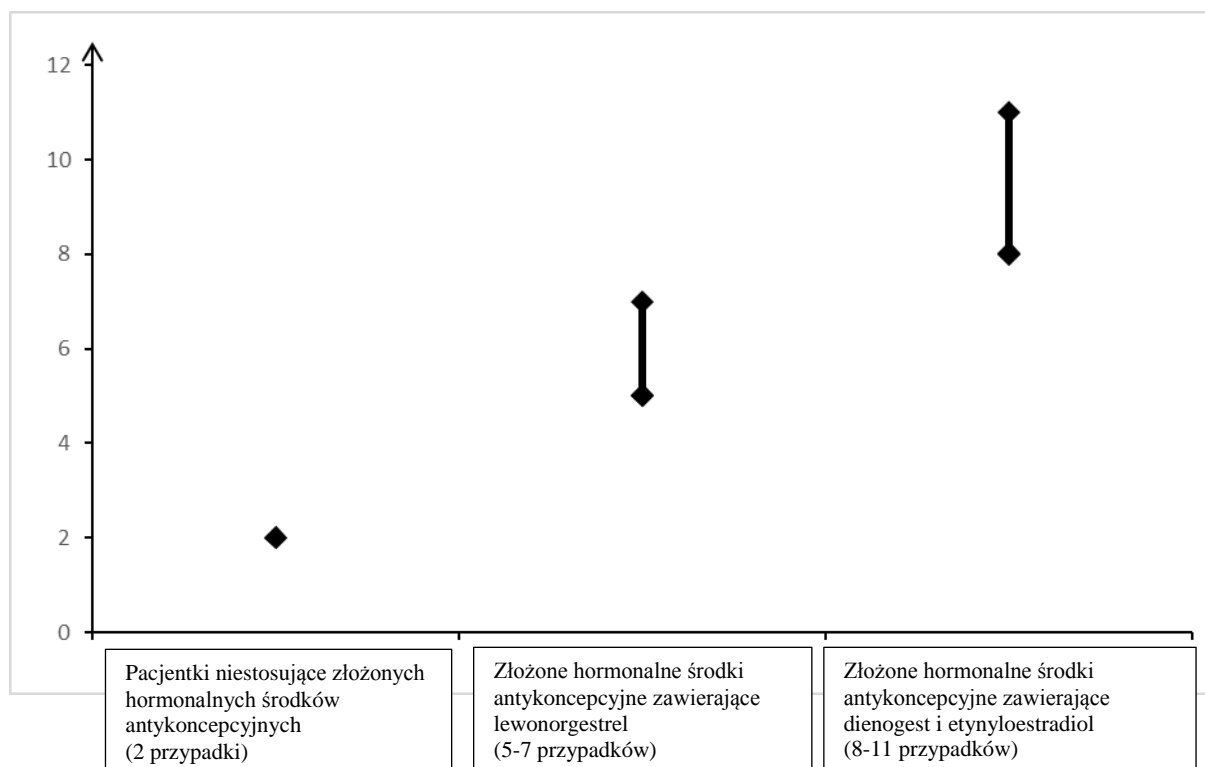
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują niskie dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się², że spośród 10 000 kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradiol u 8 do 11 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków podczas ciąży lub w okresie poporodowym.

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

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej na 10 000 kobiet w okresie roku



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

¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

² Na podstawie danych z metaanalizy szacuje się, że ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradiol jest nieznacznie wyższe w porównaniu do kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel. (Współczynnik zagrożenia 1,57 przy ryzyku w zakresie od 1,07 do 2,30).

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Dorin jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²).	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin, może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Dorin nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek.	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwego wpływu żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

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

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

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

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

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

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

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Dorin jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

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

- ból, uczucie dyskomfortu, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;

- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu zakłócających skutków zachowań seksualnych i innych czynników, takich jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się ryzyko względne raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w stosunku do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących obecnie lub w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne jest małe w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

Inne stany kliniczne

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może istnieć zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, ale rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przy istniejącym wcześniej nadciśnieniu, stale podwyższone wartości ciśnienia krwi lub znaczny wzrost ciśnienia krwi nie mogą być odpowiednio kontrolowane leczeniem przeciwnadciśnieniowym, należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchomych.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości

prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i/lub świąd związany z zastojem żółci, które po raz pierwszy wystąpiły w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymagają zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę, zwłaszcza na wczesnym etapie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

_Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano nasilenie depresji endogennej, epilepsji, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

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

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Wzrost poziomu ALT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, wzrost poziomu transaminazy (ALT) do poziomu pięciokrotnie przekraczającego granicę normy występował znacznie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wymagane badania lekarskie

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

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

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia dawki (patrz „W razie pominięcia dawki” w punkcie 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz „Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit” w punkcie 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Produkt leczniczy Dorin zawiera laktozę.

Produkt leczniczy Dorin nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Dorin.

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli terapia wykracza poza ilość tabletek w opakowaniu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast rozpocząć kolejne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Przykłady substancji zwiększających klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (i prowadzących -wskutek indukowania enzymów - do zmniejszenia skuteczności złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych):

Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Przykłady substancji o zmiennym wpływie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Wiele inhibitorów proteazy HIV/HCV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy może — w przypadku stosowania łącznie ze złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi — powodować zwiększenie lub zmniejszenie stężenia estrogenu lub progestagenu. W niektórych przypadkach skumulowany efekt tych zmian może być klinicznie istotny.

W związku z tym należy zasięgnąć informacji dotyczących jednoczesnego przepisywania leków przeciw HIV/HCV, aby zidentyfikować potencjalne interakcje i wszelkie związane z nimi zalecenia. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości kobiety stosujące inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji mechanicznej.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów):

Interakcje z inhibitorami enzymów nie są znane.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie w osoczu estrogenu lub progesteronu lub obu tych substancji.

Wykazano, że dawka etorykoksylu od 60 do 120 mg/dobę zwiększa stężenie etynyloestradiolu w osoczu 1,4 do 1,6-krotnie, podczas jednoczesnego przyjmowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Wpływ produktu leczniczego Dorin na inne produkty lecznicze

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na stężenie produktów leczniczych w osoczu i tkankach. Mogą je zarówno zwiększać (np. cyklosporyny), jak i zmniejszać (np. lamotryginy)

Jednak na podstawie badań *in vitro*, hamowanie enzymów CYP przez dienogest jest mało prawdopodobne w dawkach terapeutycznych.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, w wyniku czego ich stężenie może ulec zwiększeniu w stopniu niewielkim (np. teofilina) lub umiarkowanym (tyzanidyna).

Inne rodzaje interakcji

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, może zwiększyć ryzyko wzrostu poziomu ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentki stosujące Dorin, przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej wymienionymi produktami leczniczymi powinny zmienić metodę antykoncepcji

(np. na antykoncepcję hormonalną jednoskładnikową lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Dorin można wznowić po około 2 tygodniach od zakończenia leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Dorin, należy go natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogenne w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych, pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednakże, ogólne doświadczenie dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

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

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko. Dlatego produkt leczniczy Dorin nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią, aż do całkowitego odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942) z produktem leczniczym zawierającym etynylestradiol i dienogest, we wskazaniu doustna antykoncepcja u kobiet, które stosują doustną antykoncepcję podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dodatkowe działania niepożądane zidentyfikowane tylko podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, dla których częstość występowania nie została oszacowana, są wymienione w kolumnie częstość "nieznana".

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy lub zapalenie pochwy i sromu, kandydoza i inne zakażenia grzybicze pochwy i sromu	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenie grzybicze, kandydoza, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			anemia	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylizm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszone libido, zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, migrena	udar niedokrwienny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, dystonia	
Zaburzenia oka			suchość oczu, podrażnienie oczu, oscylopsja, zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia sercowo-naczyniowe, tachykardia ¹	

Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie rozkurczowe, zaburzenia ortostatyczne, uderzenia gorąca, żylaki, dolegliwości ze strony żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha ² , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, dyspepsja	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka ³ , świąd ⁴	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, egzema, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) nasilona pigmentacja, łojotok, łupież, hirsutyzm, zmiany skórne, reakcje skórne, „skórka pomarańczowa” (cellulit), „pajęczki” naczyniowe	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości mięśniowo- szkieletowe, ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi ⁵	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia ⁶ , krwawienia śródcykliczne ⁷ , powiększenie piersi ⁸ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, zmiany wydzieliny z pochwy, torbiele jajników, ból miednicy	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiele piersi, zmiany włóknisto-torbielowate piersi, ból podczas stosunku płciowego, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia ⁹	ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, choroby grypopodobne, stan zapalny, gorączka, drażliwość	retencja płynów

Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmiany masy ciała	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			wystąpienie dodatkowego gruczołu sutkowego (bez objawów klinicznych)	

¹W tym przyspieszona akcja serca.

²W tym ból nadbrzusza i podbrzusza, dolegliwości ze strony brzucha, dyskomfort i wzdęcia.

³W tym wysypka plamista.

⁴W tym świąd uogólniony.

⁵W tym uczucie dyskomfortu piersi i tkliwość piersi.

⁶W tym menorrhagia (miesiączkowanie obfite), skąpe i krótkotrwałe miesiączkowanie, miesiączkowanie sporadyczne oraz brak miesiączki.

⁷W tym krwotok z pochwy i metrorrhagia (krwawienie maciczne).

⁸W tym przekrwienie piersi i obrzęk piersi.

⁹W tym osłabienie i złe samopoczucie.

Opisując poszczególne działania niepożądane, w każdym przypadku zastosowano najbardziej odpowiednie wyrażenia MedDRA. Jednakże należy wziąć pod uwagę ich synonimy lub związane z tymi działaniami zaburzenia, które nie zostały wymienione.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

Nowotwory

- Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany.
- Guzy wątroby .
- Rak szyjki macicy.

Inne

- Kobiety z hipertriglicydemią (wzrasta ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Nadciśnienie tętnicze.
- Wystąpienie lub pogorszenie objawów, których związek ze stosowaniem COCs nie jest rozstrzygnięty: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica pęcherzyka żółciowego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otosklerozę związaną z utratą słuchu.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.
- Zaburzenia funkcji wątroby.
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność obwodową.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda.

Interakcje

Krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność doustna etynyloestradiolu i dienogestu jest niewielka. Jeśli np. dziecko przyjmie kilka tabletek produktu leczniczego Dorin w tym samym czasie, objawy toksyczne są mało prawdopodobne. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. W większości przypadków nie jest wymagane leczenie specjalistyczne. W razie konieczności należy zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, produkty złożone; antyandrogeny i estrogeny.

Kod ATC: G03AA16 i G03HB

Wszystkie hormonalne metody antykoncepcji mają bardzo wysoki stopień skuteczności, pod warunkiem, że są stosowane właściwie. Skuteczność tej metody może być zmniejszona, jeżeli pacjentka nie stosuje się do instrukcji użycia (np. zapomni zażyć tabletki).

Na podstawie badań klinicznych dotyczących stosowania połączeń etynyloestradiolu z diogenestem wyliczono indeks Pearl'a:

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,454 (górna dwustronna granica przedziału ufności 95% : 0,701)

Ogólny Indeks Pearl'a: 0,182 (górna dwustronna granica przedziału ufności 95% : 0,358)

Produkt leczniczy Dorin to złożony doustny środek antykoncepcyjny o właściwościach antyandrogennych, zawierający etynyloestradiol i progestagen dienogest.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Dorin polega na interakcji różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy.

Znaczące działanie antyandrogenne skojarzonego stosowania etynyloestradiolu + dienogestu polega między innymi na zmniejszeniu stężenia androgenów w surowicy. Wieloośrodkowe badania połączenia etynyloestradiol + dienogest wykazały znaczącą poprawę objawów trądziku od łagodnego

do umiarkowanego oraz korzystny wpływ na objawy łojotoku.

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, *in vitro* wykazuje 10- do 30-krotnie mniejsze powinowactwo do receptora progesteronowego w porównaniu z innymi syntetycznymi progestagenami. Badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach pokazały, że wykazuje on znaczne działanie progesteronowe oraz antyandrogenowe. *In vivo*, dienogest nie wykazuje znaczącego działania androgenowego, mineralokortykosteroidowego ani glikokortykosteroidowego.

Ustalono, że dawka wyłącznie dienogestu hamująca owulację wynosi 1 mg/dzień.

Zastosowanie dużych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych (50 µg etynylestradiolu) zmniejsza ryzyko raka błony śluzowej macicy i jajników. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również mniejszych dawek doustnych środków antykoncepcyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Etynylestradiol

Wchłanianie

Etynylestradiol podany doustnie ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i występuje w ciągu 1,5 do 4 godzin. Etynylestradiol jest w dużym stopniu metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wyniku efektu pierwszego przejścia w wątrobie, przez co jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44%.

Dystrybucja

Etynylestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), lecz niespecyficznie wiązany z albuminami surowicy i powoduje zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe SHBG (ang. Sex Hormone-Binding Globulin,) w surowicy. Objętość dystrybucji etynylestradiolu wynosi 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynylestradiol ulega przedukładowemu sprzężaniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Jest on metabolizowany głównie poprzez aromatyczną hydroksylację, w wyniku której powstają różne hydroksylowane i metylowane metabolity, wykrywane w surowicy w postaci wolnych metabolitów lub sprzężonych glukuronianów lub siarczanów. Klirens wynosi około 2,3 do 7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynylestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, określanych przez okresy półtrwania wynoszące odpowiednio około 1 godziny i 10 – 20 godzin. Etynylestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity wydalane są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu leczenia, kiedy stężenie etynylestradiolu w surowicy jest około dwa razy większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

- Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i praktycznie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu tabletki produktu Dorin, maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy występuje po około 2,5 godziny i wynosi 51 ng/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna dienogestu z etynylestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony

ściowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie dienogestu z białkami osocza. Pozorna objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji i sprzęgania do metabolitów, które z endokrynologicznego punktu widzenia, są w zasadzie nieaktywne. Ponieważ metabolity te są bardzo szybko usuwane z osocza, w ludzkim osoczu nie stwierdza się obecności żadnych istotnych metabolitów obok niezmienionego dienogestu. Klirens całkowity (Cl/F) po jednorazowym podaniu wynosi 3,6 l/h.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko nieznaczne ilości dienogestu wydalane są w postaci niezmienionej przez nerki. Po przyjęciu doustnym 0,1 mg dienogestu na kilogram masy ciała, stosunek jego wydalania z moczem do wydalania z kałem wynosi 3:2. Około 86% przyjętej dawki ulega wydaleniowi w ciągu 6 dni, z czego większość (42%) z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę, jego stężenie w surowicy zwiększa się 1,5-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 dobach stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne z etynyloestradiolem i dienogestem ujawniły oczekiwane estrogenowe i progestagenowe skutki działania.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak należy pamiętać, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Sodu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

21 tabletek – 1 blister po 21 sztuk

42 tabletki – 2 blistry po 21 sztuk

63 tabletki – 3 blistry po 21 sztuk

84 tabletki – 4 blistry po 21 sztuk

126 tabletek – 6 blistrów po 21 sztuk

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.10.2012

Data przedłużenia pozwolenia: 02.11.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.2019