

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 47,17 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4.).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja hormonalna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, a odpowiednie leczenie miejscowe było nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób przyjmowania produktu Dorin

1 tabletka produktu Dorin na dobę przez 21 kolejnych dni.

Tabletkę należy połknąć w całości (nie rozgryzać) codziennie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu.

Pierwszą tabletkę należy wyjąć z miejsca na blistrze oznaczonego dniem tygodnia, w którym rozpoczyna się przyjmowanie tabletek (np. pn. w przypadku poniedziałku).

Kolejne tabletki należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek, do czasu zużycia tabletek z blistra.

Podczas następującej po 21 dniach, 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek, zazwyczaj w ciągu 2 do 4 dni po przyjęciu ostatniej tabletki występuje krwawienie z odstawienia.

Po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy nadal trwa.

Działanie antykoncepcyjne dotyczy także okresu 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Rozpoczęcie stosowania produktu Dorin

- *Jeśli hormonalne środki antykoncepcyjne nie były stosowane w poprzednim miesiącu:*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu (1. dniu krwawienia miesięczkowego). Jeżeli produkt jest przyjmowany prawidłowo, ochrona antykoncepcyjna występuje od pierwszego dnia przyjmowania tabletek.

Jeśli przyjmowanie tabletek zostanie rozpoczęte w okresie od 2. do 5. dnia, należy stosować dodatkową, niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę barierową) przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, systemu terapeutycznego dopochwowego, systemu transdermalnego):*

W zależności od rodzaju stosowanego wcześniej złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, przyjmowanie produktu Dorin należy rozpocząć albo w dniu następującym po zwykłej przerwie w przyjmowaniu tabletek (następującej po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) albo w dniu następującym po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli był stosowany system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu Dorin należy rozpocząć w dniu następującym po zwykłej przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego.

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

Jeśli pacjentka przyjmowała minitabletki, zmiana leczenia może mieć miejsce w dowolnie wybranym dniu; w przypadku zmiany z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego, 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 (informacje dotyczące stosowania podczas karmienia piersią, patrz punkt 4.6)*

Ponieważ ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych zwiększa się bezpośrednio po porodzie, pacjentki po porodzie (nie karmiące piersią) lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży nie powinny rozpoczynać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych przez co najmniej 21 do 28 dni. Podczas pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek, należy 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 miesięczne.

Okres stosowania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Dorin może być stosowany tak długo, jak pacjentka chce stosować hormonalną metodę antykoncepcji i nie stwierdza się istnienia zdrowotnych czynników ryzyka (w celu uzyskania informacji dotyczących regularnych kontroli, patrz punkt 4.4).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Nieregularne przyjmowanie produktu Dorin może zmniejszyć jego skuteczność antykoncepcyjną.

Jeżeli pacjentka **zapomni o przyjęciu tabletki, ale przyjmie ją w ciągu 12 godzin** po zwykłej porze stosowania, skuteczność antykoncepcyjna nie ulegnie zmniejszeniu. Następnie należy powrócić do przyjmowania wszystkich kolejnych tabletek o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna nie jest w pełni zapewniona. Im krótszy odstęp czasu od pominięcia przyjęcia tabletki do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.

W przypadku, gdy po pominiętej dawce produktu leczniczego nie pojawi się zazwyczaj występujące krwawienie z odstawienia, przed rozpoczęciem nowego blistra należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki powinno być zgodne z następującymi dwoma podstawowymi zasadami:

1. Nie należy przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Wymagane jest co najmniej 7 dni regularnego przyjmowania tabletek, w celu skutecznego zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

Skutkuje to następującymi zaleceniami postępowania w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki:

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednego dnia. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji przez kolejnych 7 dni.

Jeśli doszło do jednorazowego pominięcia tabletki w drugim tygodniu ich przyjmowania, stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest konieczne.

Jeśli pominięto więcej niż jedną tabletkę, należy stosować dodatkową, niehormonalną metodę antykoncepcji do czasu wystąpienia następnego zwykłego krwawienia z odstawienia.

1. Jeżeli pozostało mniej niż 7 dni pomiędzy pominiętą dawką a ostatnią tabletką z aktualnego blistra, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego blistra (bez przerwy w przyjmowaniu tabletek). W tym przypadku istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jednak mogą wystąpić nasilone krwawienia międzymiesiączkowe i (lub) plamienia.
2. Można również od razu przerwać przyjmowanie tabletek z aktualnego opakowania i wcześniej rozpocząć przerwę w przyjmowaniu tabletek. Po przerwie w przyjmowaniu tabletek, nie dłuższej niż 7 dni, uwzględniając również dzień pominięcia tabletki, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Postępowanie w przypadku wymiotów lub biegunki

Jeżeli w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Dorin wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, substancje czynne mogą nie ulec całkowitemu wchłonięciu, dlatego należy zastosować dodatkowe środki antykoncepcyjne. Ponadto należy postępować zgodnie z zaleceniami, jak przy jednorazowym pominięciu przyjęcia tabletki (patrz również „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”). W przypadku konieczności utrzymania zwykłego schematu przyjmowania tabletek, należy przyjąć dodatkową tabletkę z innego blistra. Jeżeli zaburzenia żołądkowo-jelitowe utrzymują się przez kilka dni lub gdy powracają, należy stosować dodatkowe, niehormonalne metody antykoncepcji oraz poinformować o tym lekarza.

Opóźnienie wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu Dorin bez jakiejkolwiek przerwy w stosowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia można opóźniać tak długo, jak życzy sobie pacjentka, ale nie dłużej niż do zakończenia stosowania tabletek z drugiego blistra. Podczas tego okresu mogą występować nasilone krwawienia

międzymiesiączkowe lub plamienia. Po następnym, zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek można kontynuować przyjmowanie produktu Dorin jak zazwyczaj.

4.3 Przeciwwskazania

Złożone doustne środki antykoncepcyjne są przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy żyłnej (zakrzepicy żył głębokich, zatoru płucnego);
- występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy tętnic (np. zawał mięśnia sercowego) oraz jej stanów prodromalnych (np. przemijające ataki niedokrwienne, dławica piersiowa);
- występowanie skłonności do zakrzepicy żyłnej lub tętnic, takich jak oporność na aktywowane białko C, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S lub inna koagulopatia, wady zastawkowe serca, zaburzenia rytmu serca, którym towarzyszy zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów;
- wystąpienie w przeszłości incydentu mózgowo-naczyniowego;
- palenie tytoniu (patrz punkt 4.4);
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi;
- występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi;
- występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicerydemią;
- występowanie obecnie lub w przeszłości zaburzeń czynności wątroby, chyba że czynność wątroby powróci do normy (w tym zespół Dubina-Johnsona i zespół Rotor);
- występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworu wątroby;
- rozpoznanie lub podejrzenie występowania złośliwych nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. raka piersi lub endometrium);
- krwawienie z pochwy o niewyjaśnionej etiologii;
- brak miesiączki o niewyjaśnionej etiologii;
- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie poważnego czynnika ryzyka lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych może, w zależności od rodzaju i ciężkości, stanowić przeciwwskazanie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powody do natychmiastowego przerwania stosowania produktu Dorin (dodatkowo do przeciwwskazań wymienionych w punkcie 4.3):

- Początek lub podejrzenie występowania ciąży
- Pierwsze objawy zapalenia żył lub objawy sugerujące zakrzepicę (włączając zakrzepicę siatkówki), zator lub zawał mięśnia sercowego
- Stale zwiększone ciśnienie tętnicze krwi do wartości powyżej 140/90 mmHg. Można rozważyć powtórne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, tak szybko jak wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy w wyniku leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Planowany zabieg chirurgiczny (co najmniej 4 tygodnie wcześniej) i (lub) długotrwałe unieruchomienie (np. po wypadkach). Przez co najmniej 2 tygodnie po całkowitym odzyskaniu sprawności fizycznej nie należy powracać do stosowania tabletek.
- Wystąpienie po raz pierwszy lub nasilenie migreny
- Występowanie bardzo częstych, długotrwałych lub ciężkich bólów głowy lub nagły rozwój neurologicznych objawów ogniskowych (mogą to być pierwsze objawy udaru)
- Ostry ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (mogą to być objawy nowotworu wątroby)
- Początek żółtaczk, zapalenia wątroby, uogólnionego świądu, cholestazy oraz nieprawidłowych wartości parametrów wątroby. Pogorszenie metabolizmu hormonów steroidowych w wyniku upośledzenia czynności wątroby.
- Ostra dekompensacja cukrzycy

- Wystąpienie po raz pierwszy lub nawrót porfirii

Zaburzenia/czynniki ryzyka wymagające szczególnego nadzoru medycznego:

- Zaburzenia serca i nerek wynikające z działania substancji czynnej etynyloestradiolu, który może prowadzić do zatrzymania płynów w organizmie
- Zapalenie żył powierzchownych, znacząca skłonność do żylakowatości, zaburzenia krążenia obwodowego, ponieważ mogą być związane z początkiem zakrzepicy
- Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (do 140/90 mmHg lub powyżej)
- Zaburzenia metabolizmu lipidów. U pacjentek z zaburzeniami metabolizmu lipidów etynyloestradiol (estrogen), substancja czynna produktu Dorin, może doprowadzić do znaczącego wzrostu triglicerydów w osoczu, następnie do zapalenia trzustki oraz innych powikłań (patrz także punkt 4.3).
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- Przebyta choroba wątroby
- Zaburzenia pęcherzyka żółciowego
- Migrena
- Depresja. Należy stwierdzić, czy depresja ma związek z przyjmowaniem produktu Dorin. Jeśli to konieczne, należy zastosować inne niehormonalne metody antykoncepcji.
- Zmniejszona tolerancja glukozy lub cukrzyca. Ponieważ złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, zmianie może ulec zapotrzebowanie na insulinę lub inne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe.
- Palenie tytoniu
- Padaczka. Jeśli w trakcie stosowania produktu Dorin nasileniu ulegną napady padaczki, należy rozważyć zastosowanie innych metod antykoncepcyjnych.
- Płaszawica mniejsza (Sydenhama)
- Przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
- Zespół hemolityczno-mocznicowy
- Włókniakomięśniaki macicy
- Otoskleroz
- Długotrwałe unieruchomienie
- Otyłość
- Toczeń rumieniowaty układowy
- Wiek 40 lat lub powyżej

Ciężkie działania niepożądane złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększonym ryzykiem występowania różnych ciężkich zaburzeń, takich jak zawał mięśnia sercowego, choroba zakrzepowo-zatorowa, udar czy nowotwór wątroby. Ryzyko zachorowalności i zgonu jest większe w sytuacji występowania innych czynników ryzyka, takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, hiperlipidemia, nadmierny przyrost masy ciała oraz cukrzyca.

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko występowania, czasem nawet ciężkich, sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się wraz z wiekiem oraz ilością wypalonych papierosów. W związku z tym kobiety w wieku powyżej 30 lat nie mogą palić tytoniu podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli kobiety nie są w stanie zaprzestać palenia tytoniu, powinny zastosować inne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Choroba zakrzepowo-zatorowa oraz inne zaburzenia naczyniowe

A) Zawał mięśnia sercowego

Przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego. Ryzyko to występuje w szczególności u kobiet z towarzyszącymi innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych.

B) Choroba naczyniowo-mózgowa

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zwiększają zarówno względne jak i bezwzględne ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych (niedokrwienne i krwotoczne udaru mózgu). Ryzyko to jest największe u kobiet w wieku powyżej 35 lat, z nadciśnieniem tętniczym krwi, palących tytoń.

Czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic to:

- palenie tytoniu,
- wiek,
- zaburzenia metabolizmu lipidów,
- otyłość,
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- cukrzyca,
- wady zastawkowe serca,
- migotanie przedsionków,
- pewne typy wrodzonych lub nabytych trombofilii (predyspozycja rodzinna, np. zakrzepica tętnic u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku, może na to wskazywać),
- migrena, szczególnie migrena z neurologicznymi objawami ogniskowymi.

W przypadku występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, złożone doustne środki antykoncepcyjne należy stosować ostrożnie.

C) Zakrzepica żylna oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. Venous Thromboembolism, VTE)

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niesie za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia VTE, w porównaniu do niestosowania tych środków. Dodatkowe ryzyko jest największe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. To zwiększone ryzyko wynikające ze stosowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych jest mniejsze niż ryzyko VTE związane z ciążą, które oceniane jest na 60 przypadków na 100 000 ciąż. W 1-2% przypadków VTE kończy się zgonem.

Ryzyko bezwzględne VTE (zapadalność) związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i 0,03 mg etynyloestradiolu, wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobiet stosujących te środki przez okres jednego roku.

Wyniki prowadzonych badań obserwacyjnych nie dowodzą istnienia różnic w ryzyku dla produktu Dorin w porównaniu ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel.

Zaobserwowano 2 do 4-krotnie większe ryzyko względne występowania pooperacyjnych powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. U kobiet z tendencją do występowania zakrzepicy żylniej względne ryzyko jej wystąpienia jest dwukrotnie większe niż u kobiet bez takich predyspozycji. Jeśli to możliwe, należy przerwać przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych co najmniej na 4 tygodnie przed planową operacją oraz w przypadku długotrwałego unieruchomienia, i nie rozpoczynać ponownie przez co najmniej dwa tygodnie od całkowitego odzyskania sprawności fizycznej. Jeśli stosowanie tabletek nie zostanie w odpowiednim czasie przerwane, powinna zostać rozważona profilaktyka przeciwzakrzepowa.

Ryzyko występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych żył podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych dodatkowo zwiększa się:

- wraz z wiekiem,
- w pewnych przypadkach wrodzonej/nabytej trombofilii (dodatni wywiad rodzinny, np. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u któregoś z rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku, może na to wskazywać),
- z otyłością (wskaźnik masy ciała $\geq 30 \text{ kg/m}^2$),

- w pierwszych trzech do czterech tygodni po urodzeniu dziecka lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży (patrz również punkt 4.2).

Nie ustalono znaczenia żylaków oraz zapalenia żył powierzchownych w powstawaniu lub progresji zakrzepicy żyłnej.

Do innych zaburzeń, które mogą dotyczyć naczyń krwionośnych, należą toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy oraz przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoporodowym.

Objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej mogą być:

- nietypowy ból lub obrzęk jednej kończyny dolnej,
- ostry, silny ból w klatce piersiowej, mogący promieniować do lewego ramienia,
- ostra duszność,
- ostry kaszel,
- nietypowy, silny lub długotrwały ból głowy,
- nagła, częściowa lub całkowita utrata wzroku,
- podwójne widzenie,
- niewyraźna mowa lub afazja,
- zawroty głowy,
- zapaść z napadem lub bez napadu ogniskowego,
- nagłe osłabienie lub znaczne zdrętwienie, jednostronne lub umiejscowione w jednej części ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- ostry brzuch.

Choroby onkologiczne

Piersi

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się ryzyko 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.

Szyjka macicy

Wyniki kilku badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV). Nie został jeszcze wyjaśniony wpływ innych czynników (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian.

Wątroba

Bardzo rzadko odnotowywano występowanie łagodnych gruczolaków wątroby u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach ich pęknięcia prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia ostrego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

Badania wykazały zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów wątrobowokomórkowych podczas długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych; jednakże ten rodzaj guza występuje niezwykle rzadko.

Inne choroby

Nadciśnienie tętnicze

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych szczególnie u starszych kobiet oraz podczas przewlekłego stosowania. Badania wykazały, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi zwiększa się wraz z zawartością progestagenu. Zaleca się stosowanie innej metody antykoncepcji, jeśli u pacjentki wystąpiły kiedykolwiek choroby związane z nadciśnieniem tętniczym krwi lub pewne zaburzenia czynności nerek (patrz również punkt 4.3).

Ostuda

Ostuda może wystąpić zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w czasie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Nieregularne krwawienia

U pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano występowanie krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy stosowania. Dlatego ocena międzymiesiączkowych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie około trzech miesięcy stosowania produktu Dorin. W takich przypadkach, rodzaj i dawka progestagenu może mieć znaczenie. Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub powracają po uprzednio regularnych cyklach miesięczkowych, należy rozważyć niehormonalne przyczyny oraz, tak jak we wszystkich przypadkach nietypowych krwawień z pochwy, przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych oraz ciąży. Jeśli obie te przyczyny zostaną wykluczone, można ponownie rozpocząć stosowanie produktu Dorin lub zmienić na inny hormonalny środek antykoncepcyjny. Krwawienia międzymiesiączkowe mogą wskazywać na zmniejszoną skuteczność antykoncepcyjną (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U niektórych pacjentek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia produkt Dorin nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami z punktu 4.2 lub jeśli krwawienie z odstawienia nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach miesięczkowych, przed dalszym stosowaniem produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Po zaprzestaniu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych może upłynąć trochę czasu, zanim cykle miesięczne wrócą do normy.

Zmniejszona skuteczność

Skuteczność antykoncepcyjna produktu Dorin może ulec zmniejszeniu:

- w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2);
- jeśli wystąpią wymioty lub biegunka (patrz punkt 4.2);
- w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz produktów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), zaleca się zastosowanie dodatkowej niehormonalnej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Badanie/Konsultacje lekarskie

Przed pierwszym lub powtórным rozpoczęciem stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, powinien zostać zebrany pełen wywiad medyczny (w tym wywiad rodzinny) oraz powinno zostać przeprowadzone dokładne, pełne badanie lekarskie, uwzględniające przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia. Takie badanie powinno być powtarzane regularnie w trakcie

stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Zakres oraz częstotliwość przeprowadzanych badań powinny być dobierane indywidualnie, szczególnie z uwzględnieniem następujących badań: pomiar ciśnienia tętniczego, badanie piersi, brzucha i narządów miednicy łącznie z cytologią szyjki macicy oraz oznaczenie odpowiednich parametrów laboratoryjnych.

Pacjentki powinny zostać poinformowane, o tym że ten produkt leczniczy nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Produkt Dorin zawiera laktozę. Produkt leczniczy Dorin nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy substancjami czynnymi produktu Dorin (etynyloestradiol i dienogest), a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia obu steroidów płciowych w surowicy.

Niskie stężenia etynyloestradiolu/dienogestu w surowicy mogą prowadzić do nasilenia krwawienia międzymiesiączkowego i zaburzeń cyklu miesiączkowego oraz zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu Dorin; podwyższone stężenia etynyloestradiolu/dienogestu w surowicy mogą prowadzić do zwiększenia częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych.

Następujące substancje czynne mogą zmniejszać osoczowe stężenia hormonów płciowych zawartych w produkcie Dorin:

- wszystkie produkty lecznicze, które nasilają perystaltykę przewodu pokarmowego, np. metoklopramid,
- substancje czynne, indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, barbiturany, produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (np. barbeksaklon, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, prymidon, topiramet oraz felbamat), gryzeofulwina, modafinil, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Zaobserwowano, że zarówno inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) jak i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich połączenia, mogą wywierać wpływ na metabolizm wątrobowy.
- u niektórych kobiet pewne antybiotyki (np. ampicylina, tetracykliny), prawdopodobnie na skutek zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów.

Podczas stosowania tych substancji czynnych jednocześnie z produktem Dorin, należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu.

W przypadku stosowania substancji czynnych zmniejszających stężenie steroidów płciowych w surowicy poprzez indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby, należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji przez 28 dni po zakończeniu ich przyjmowania. Jeśli okres stosowania produktów leczniczych zawierających te substancje czynne wykracza poza okres stosowania jednego blistra, nowy blister należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego opakowania, bez zwykłej przerwy w stosowaniu tabletek.

Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie którąkolwiek z tych substancji czynnych, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji.

Następujące substancje czynne mogą zwiększać osoczowe stężenia hormonów płciowych zawartych w produkcie Dorin:

- substancje czynne, które hamują sprzężanie etynyloestradiolu z siarczanami w ścianie przewodu pokarmowego np. kwas askorbinowy lub paracetamol,
- atorwastatyna (20% zwiększenie AUC etynyloestradiolu),

- substancje czynne, hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe produkty lecznicze przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

Hormony płciowe zawarte w produkcie Dorin mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych:

- poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i glikokortykosteroidy,
- poprzez indukcję glukuronidacji w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy, np. klofibratu, paracetamolu, morfiny, lorazepamu (i innych benzodiazepin) oraz lamotryginy.

Według przeprowadzonych badań *in vitro*, dienogest w odpowiednich stężeniach nie hamuje enzymów cytochromu P450, więc nie należy się spodziewać wynikających z tego interakcji z produktami leczniczymi.

Należy zapoznać się z charakterystykami produktu leczniczego dla każdego przepisanego produktu leczniczego, aby uzyskać informacje o możliwych interakcjach z produktem Dorin.

Zapotrzebowanie na insulinę lub doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe może ulec zmianie, ze względu na wpływ na tolerancję glukozy.

Wpływ produktu Dorin na badania laboratoryjne

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, wyniki niektórych badań laboratoryjnych mogą ulec zmianie, w tym badań określających czynność wątroby, nadnerczy, nerek i tarczycy, stężenie białek nośnikowych w osoczu krwi (np. globuliny wiążącej hormony płciowe, ang. Sex Hormone-binding Globulin, SHBG, lipoproteiny), parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Rodzaj i nasilenie takich zaburzeń zależy częściowo od dawki stosowanych hormonów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu Dorin podczas ciąży.

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

Wyniki rozległych badań epidemiologicznych nie wykazały wzrostu ryzyka występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, a większość dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazało działania teratogennego na płód w razie przypadkowego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas wczesnej ciąży. Nie przeprowadzano tego typu badań z produktem Dorin.

Dostępne dane dotyczące stosowania podczas ciąży środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol/dienogest, są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące negatywnego wpływu produktu Dorin na ciążę oraz zdrowie płodu/novorodka. Brak odpowiednich danych epidemiologicznych na ten temat.

Podczas badań na zwierzętach zaobserwowano działania niepożądane występujące podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Uzyskane w badaniach na zwierzętach wyniki pokazują, że nie można wykluczyć niekorzystnego hormonalnego działania substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi stosowanymi podczas ciąży nie dowodzi występowania działań niepożądanych u ludzi.

Karmienie piersią

Nie należy stosować produktu Dorin w czasie karmienia piersią, ponieważ może on zmniejszać ilość wytwarzanego mleka, a substancje czynne w małej ilości mogą przenikać do mleka ludzkiego. Jeśli to możliwe, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji do czasu całkowitego odstawienia niemowlęcia od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Dorin nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane i ich częstość po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających te same substancje czynne, stosowanych w antykoncepcji doustnej i leczeniu umiarkowanego trądziku, uzyskane w badaniach klinicznych (N = 4 942).

Dla określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano poniższy zapis:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku każdej częstości występowania, działania niepożądane są uszeregowane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 12.0)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy lub zapalenie pochwy i sromu, kandydoza pochwy lub grzybicze zakażenia pochwy i sromu	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydoza, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 12.0)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
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			wiryлизм	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		depresyjny nastrój	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, oscyllopsja, pogorszenie widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, pogorszenie słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia sercowo-naczyniowe, tachykardia ¹	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Zakrzepica i (lub) zator płucny, 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	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 12.0)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
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	nieregularne krwawienia z odstawienia ⁶ , krwawienia międzymiesiączkowe ⁷ , powiększenie piersi ⁸ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, zmiany wydzieliny z pochwy, torbiele jajników, ból miednicy	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków, ból przydatków, 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, zaburzenia grypopodobne, stan zapalny, gorączka, drażliwość	retencja płynów
Badania diagnostyczne		zmiany masy ciała ¹⁰	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 12.0)	Często	Niezbyst często	Rzadko	Częstość nieznana
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, wzdęcia

³W tym wysypka plamista

⁴W tym świąd całego ciała

⁵W tym uczucie dyskomfortu piersi i tkliwość piersi

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

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

⁸W tym przekrwienie i (lub) obrzęk piersi

⁹W tym osłabienie i złe samopoczucie

¹⁰W tym zwiększenie, zmniejszenie i zmiany masy ciała

Opisując poszczególne działania niepożądane, w każdym przypadku zastosowano najbardziej odpowiednie wyrażenia MedDRA (Wersja 12.0). Jednakże należy wziąć pod uwagę ich synonimy lub związane z tymi działaniami zaburzenia, które nie zostały wymienione.

Ciężkie działania niepożądane, obserwowane u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, które zostały omówione w punkcie 4.4 to:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic,
- incydenty naczyniowo-mózgowe,
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- hipertriglicerydemia,
- zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na obwodową insulinoporność,
- nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe),
- zaburzenia czynności wątroby,
- ostuda,
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosowanie egzogennych estrogenów może spowodować ujawnienie lub nasilenie jego objawów,
- wystąpienie lub nasilenie chorób, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie został wyjaśniony: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Częstość wykrywania raka piersi jest nieznacznie zwiększona u kobiet stosujących doustną antykoncepcję. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba dodatkowych zachorowań w porównaniu do całkowitego ryzyka jest mała. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkty 4.3 i 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u dorosłych i dzieci należą: nudności, wymioty, uczucie napięcia piersi, omdlenie, ból brzucha, senność i (lub) znużenie; u kobiet i dziewcząt może wystąpić krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: złożone, doustne estrogenowo-progestagenowe środki antykoncepcyjne; antyandrogeny i estrogeny.

Kod ATC: G03AA17 i G03HB

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

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

Działanie antyandrogenne skojarzonego stosowania etynyloestradiolu/dienogestu polega między innymi na zmniejszeniu stężenia androgenów w surowicy. Wieloośrodkowe badania produktu Dorin wykazały znaczącą poprawę objawów trądziku od łagodnego do umiarkowanego oraz korzystny wpływ na objawy łojotoku.

Etynyloestradiol

Etynyloestradiol to silny, aktywny po doustnym przyjęciu, syntetyczny estrogen. Podobnie jak estradiol pochodzenia naturalnego, etynyloestradiol wpływa pobudzająco na proliferację nabłonków żeńskich narządów rozrodczych. Stymuluje produkcję śluzu szyjkowego, zmniejsza jego lepkość oraz zwiększa lepkośćprężystość. Etynyloestradiol wpływa pobudzająco na rozrost przewodów mlecznych oraz hamuje laktację. Etynyloestradiol stymuluje retencję płynu zewnątrzkomórkowego. Etynyloestradiol wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów, hemostazę, układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz białka wiążące w surowicy.

Dienogest

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/d.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i występuje około 1,5 do 4 godzin po przyjęciu tabletki produktu Dorin. Etynyloestradiol 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

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

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu 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. Etynyloestradiol podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, określanych przez okresy półtrwania wynoszące odpowiednio około 1 godziny i 10 – 20 godzin. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity wydane są z moczem i żółcią w stosunku 4:6.

• Dienogest

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (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. 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 wydane 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 wydalaniu 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

Profil toksyczności etynyloestradiolu jest dobrze znany.

Ze względu na znaczne różnice między gatunkami, wyniki badań z estrogenami na zwierzętach doświadczalnych mają jedynie ograniczone prognostyczne znaczenie dla stosowania estrogenów u ludzi.

U zwierząt doświadczalnych, etynyloestradiol nawet we względnie niskiej dawce powodował obumieranie zarodków; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej.

Badania, dotyczące toksycznego wpływu dienogestu na reprodukcję, ujawniają działania typowe dla progesteronu, takie jak wzrost strat przed- i poimplantacyjnych, ciąża przenoszona oraz wzrost śmiertelności noworodkowej potomstwa. Płodność potomstwa ulega upośledzeniu po przyjmowaniu dużych dawek dienogestu w zaawansowanej ciąży oraz podczas laktacji.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach niniejszej charakterystyki i odnoszącym się ogólnie do przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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 dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 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/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych 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.
Człkówka 75
05-340 Kołbiel

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO