

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elliade, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy blister (28 tabletek powlekanych) zawiera w następującej kolejności:  
2 ciemnożółte tabletki, z których każda zawiera 3 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);  
5 różowych tabletek, z których każda zawiera 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*) i 2 mg dienogestu (*Dienogestum*);  
17 jasnożółtych tabletek, z których każda zawiera 2 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);  
i 3 mg dienogestu (*Dienogestum*);  
2 brązowe tabletki, z których każda zawiera 1 mg estradiolu walerianianu (*Estradioli valeras*);  
2 białe tabletki, które nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza (nie więcej niż 50 mg na tabletkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Ciemnożółte, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm, oznaczone „L” po jednej stronie.

Różowe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm, oznaczone „L” po jednej stronie.

Jasnożółte, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm, oznaczone „L” po jednej stronie.

Brązowe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm, oznaczone „L” po jednej stronie.

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki o średnicy około 6 mm, oznaczone „PL” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu Elliade powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem Elliade, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### **Jak stosować produkt leczniczy Elliade**

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Tabletki przyjmuje się bez przerwy. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni.

Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego blistra. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle podczas przyjmowania ostatnich tabletek z blistra i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego blistra.

U niektórych kobiet, krwawienie rozpoczyna się po przyjęciu pierwszych tabletek z nowego blistra.

#### **Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Elliade**

- Pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (w ostatnim miesiącu)

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

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (złożony doustny antykoncepcyjny produkt leczniczy, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Elliade następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego Elliade należy rozpocząć w dniu usunięcia systemu.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (tabletkę z progestagenem, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. *intrauterine system*, IUS)

Kobieta stosująca tabletkę z progestagenem może w dowolnym dniu przerwać jej stosowanie i rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Elliade (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach - w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). W każdym z tych przypadków zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej antykoncepcji przez pierwszych **9 dni** przyjmowania tabletek produktu leczniczego Elliade.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć pomiędzy 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli stosowanie tabletek rozpocznie się później, należy poinformować kobietę o konieczności dodatkowego zastosowania antykoncepcji mechanicznej przez **9** pierwszych **dni** przyjmowania tabletek. Przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu leczniczego antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego, jeśli doszło do stosunku.

### Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Pominięcie tabletek placebo (białych) można zignorować. Należy jednak je wyrzucić, aby niezamierzenie nie wydłużyć okresu pomiędzy przyjmowaniem tabletek zawierających substancje czynne.

Poniższe zalecenia dotyczą pominięcia tabletek zawierających substancje czynne:

Jeżeli od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, nie zmniejsza się skuteczność ochrony antykoncepcyjnej. Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, a następnie kolejną o ustalonej porze.

Jeżeli od ustalonej pory przyjmowania tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. Kobieta powinna jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę, **nawet jeżeli jest to równoznaczne z jednoczesnym przyjęciem dwóch tabletek**. Następne tabletki należy przyjmować o ustalonej porze.

W zależności od dnia cyklu, w którym doszło do pominięcia tabletki (szczegóły w poniższej tabeli) należy stosować **dotatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne** (np. metodę mechaniczną, taką jak prezerwatywa), zgodnie z następującymi zasadami:

DZIEŃ	Kolor Zawartość estradiolu walerianianu (EV)/dienogestu (DNG)	Zasady postępowania, jeżeli pominięto <u>jedną</u> tabletkę i minęło ponad 12 godzin:
1-2	<b>Ciemnożółte tabletki</b> (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Należy natychmiast zażyć pominiętą tabletkę a następną tabletkę o ustalonej porze (nawet jeżeli jest to równoznaczne z przyjęciem dwóch tabletek tego samego dnia).</li><li>- Następne tabletki przyjmować tak jak zwykle.</li><li>- Stosować dodatkową antykoncepcję <b>przez 9 kolejnych dni.</b></li></ul>
3-7	<b>Różowe tabletki</b> (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8-17	<b>Jasnożółte tabletki</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18-24	<b>Jasnożółte tabletki</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Przerwać przyjmowanie tabletek z bieżącego blistra i natychmiast przyjąć pierwszą tabletkę z nowego blistra.</li><li>- Następne tabletki przyjmować tak jak zwykle.</li><li>- Stosować dodatkową antykoncepcję <b>przez 9 kolejnych dni.</b></li></ul>
25-26	<b>Brazowe tabletki</b> (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Należy natychmiast zażyć pominiętą tabletkę, a następną tabletkę o ustalonej porze (nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek tego samego dnia).</li><li>- Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji.</li></ul>
27-28	<b>Białe tabletki</b> (placebo)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Wyrzucić pominiętą tabletkę, a następnie przyjmować tak jak zwykle.</li><li>- Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji.</li></ul>

Nie należy przyjmować więcej niż dwie tabletki jednego dnia.

Jeżeli kobieta zapomniała rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistra lub jeżeli pominięła jedną lub więcej tabletek w dniach od 3. do 9., może to oznaczać, że jest w ciąży (jeżeli w przeciągu 7 dni przed pominiętą dawką odbyła stosunek). Im więcej tabletek (spośród zawierających dwie substancje czynne w dniach od 3. do 24.) zostało pominiętych oraz jeżeli wydarzyło się to bliżej fazy przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli kobieta pominięła tabletki, a w czasie stosowania tabletek z końca bieżącego i (lub) początku nowego blistra nie występuje krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia

w ciąży.

### **Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka lub jelit**

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka lub jelit (np. wymioty, biegunka), wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe środki antykoncepcyjne.

Jeżeli wymioty wystąpiły w przeciągu 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki zawierającej substancję czynną, należy jak najszybciej zażyć kolejną tabletkę. Tę dodatkową tabletkę należy w miarę możliwości przyjąć przed upływem 12 godzin od ustalonej pory stosowania. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominiętych tabletek, przedstawione w punkcie 4.2, podpunkt „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu przyjmowania tabletek, powinna zażyć odpowiednią tabletkę (odpowiednie tabletki) z innego opakowania.

### **Szczególne grupy pacjentek**

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych na temat stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Produkt leczniczy Elliade nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

#### *Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby*

Produkt leczniczy Elliade jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet z ciężką chorobą wątroby. Patrz też punkt 4.3.

#### *Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek*

Elliade nie był badany u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu leczniczego antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna 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 lub w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)

- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. *transient ischaemic attack*, TIA)
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant 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
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie obecnie lub w przeszłości lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub 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 leczniczy Elliade.

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

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów leczniczych antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwwzakrzepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności pochodzą głównie z danych klinicznych i epidemiologicznych złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol.

- Zaburzenia krążenia

##### Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy leczenie nie jest stosowane. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ograniczone dane wskazują, że stosowanie estradiolu walerianianu z dienogestem/estradiolu walerianianu w postaci tabletek powlekanych związane jest z ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w takim samym zakresie. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy produktów leczniczych znanych z najniższego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej takiego jak estradiolu walerianian z dienogestem/estradiol**

**walerianian w postaci tabletek powlekanych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi antykoncepcyjnymi produktami leczniczymi, 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 antykoncepcyjne produkty lecznicze są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych 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 produkty lecznicze antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradolu) 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 złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze zawierające lewonorgestrel, u około 6<sup>1</sup> kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ograniczone dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w związku ze stosowaniem estradiolu walerianianu z dienogestem/estradiolu walerianianu w postaci tabletek powlekanych może być na takim samym poziomie jak w przypadku innych złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych, w tym zawierających lewonorgestrel.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych produktów leczniczych antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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

### **Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

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

Stosowanie Elliade 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 produktów leczniczych antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

---

<sup>1</sup> 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 produktów leczniczych antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 wznowianie stosowania produktu leczniczego 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 Eliade nie przzerwano 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 antykoncepcyjnego produktu leczniczego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat.

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych 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 antykoncepcyjne produkty lecznicze.

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

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

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;

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

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

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

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

### Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

### Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie Elliade 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 antykoncepcyjnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Czynniki ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat.
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze. 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 <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych 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 antykoncepcyjnego produktu leczniczego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.

Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (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 antykoncepcyjne produkty lecznicze.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

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

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

### Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczące zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny antykoncepcyjny produkt leczniczy jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze, skutków biologicznych złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które

stosowały złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów leczniczych.

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

### **Wirusowe zapalenie wątroby typu C**

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności AlAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze. Ponadto, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, zwiększenie aktywności AlAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze.

U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz ze schematem leczenia za pomocą glekaprewirem/pibrentaswirem. Patrz punkt 4.5.

### **Inne stany**

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

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko było one klinicznie istotne. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć odstawienie antykoncepcyjnego produktu leczniczego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. W uzasadnionych przypadkach można powrócić do stosowania złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych: żółtaczką i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Jeżeli dojdzie do nawrotu żółtaczki cholestatycznej,

która występowała w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych, należy odstawić złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze.

Chociaż złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy, nie dowiedziono jednak, aby u osób otrzymujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu), była konieczna zmiana schematu leczenia cukrzycy. Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych produktów 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 wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych.

Estrogeny mogą powodować zatrzymywanie płynów, dlatego pacjentki z zaburzoną czynnością serca lub nerek, powinny pozostać pod stałą obserwacją lekarza. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek należy uważnie obserwować, ponieważ po przyjęciu produktu leczniczego Elliade może wzrosnąć stężenie krążących estrogenów.

### **Wymagane badania lekarskie/konsultacje**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Elliade należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. 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 Elliade w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi antykoncepcyjnymi produktami leczniczymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

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

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

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych może zmniejszyć się między innymi w następujących przypadkach: pominięcie tabletki z substancją czynną (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

## Kontrola cyklu

Podczas stosowania każdego ze złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego, który trwa około 3 cykli.

Krwawienia międzymiesiączkowe, w każdym cyklu, występowały u 10 - 18% kobiet zażywających produkt leczniczy zawierający estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych. Wartości określono na podstawie dzienników, prowadzonych przez pacjentki, które brały udział w porównawczym badaniu klinicznym.

U kobiet stosujących produkt leczniczy zawierający estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych może nie wystąpić krwawienie, pomimo że nie są one w ciąży. Na podstawie danych z dzienników pacjentek, brak miesiączki może wystąpić w około 15% cykli.

Jeżeli produkt leczniczy Elliade przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej, jeżeli kobieta nie stosowała produktu leczniczego Elliade zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego Elliade należy wykluczyć ciążę.

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

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 50 mg laktozy na tabletkę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

Następujące interakcje złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych zostały opisane w literaturze lub zostały odnotowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych.

- **Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Elliade**

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

#### Postępowanie

Indukcja enzymów może zostać obserwowana po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni.

Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

#### Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny dodatkowo stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek z opakowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego, następną opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez przyjmowania tabletek placebo.

#### Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

#### Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.:

Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

W badaniu klinicznym, ryfampicyna - silny induktor cytochromu P450 (CYP) 3A4 - powodowała znaczące zmniejszenie stężeń dienogestu i estradiolu w stanie stacjonarnym i ekspozycji układowej. Wartości AUC (0-24h) dienogestu i estradiolu, w stanie stacjonarnym, były mniejsze odpowiednio o 83% i 44%.

#### Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też zalecając równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia do stosowania. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

#### Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych (inhibitory enzymów):

Dienogest jest substratem cytochromu (CYP) 3A4.

Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenie jednego lub obu hormonów (estrogenu lub progestagenu).

Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem – silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do 2,9 i 1,6 – krotnego zwiększenia wartości AUC (0-24h) odpowiednio dienogestu i estradiolu w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie z erytromycyną - umiarkowanym inhibitorem, zwiększyło wartość AUC (0-24 h) dienogestu i estradiolu w stanie stacjonarnym odpowiednio 1,6 i 1,3- krotnie.

### **Oddziaływanie produktu leczniczego Elliade na inne produkty lecznicze**

Doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotryginy).

Jednoczesne podawanie 2 mg dienogestu + 0,03 mg etynyloestradolu nie wpływa na farmakokinetykę nifedypiny. Jest to potwierdzenie wcześniejszych badań *in vitro*, które wskazywały, że hamowanie enzymów CYP przez produkt leczniczy zawierający estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych stosowany w dawce terapeutycznej, jest mało prawdopodobne.

### **Pozostałe interakcje**

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego zakażenia HCV za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, zwiększenie aktywności ALAT ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) występowało istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradol, takie jak złożone hormonalne antykoncepcyjne produkty lecznicze. U kobiet przyjmujących produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradol, takie jak estradiol, odsetek zwiększenia aktywności ALAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jak również ze schematem leczenia za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.4).

### **Wyniki badań laboratoryjnych**

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produktu leczniczego Elliade nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Elliade, musi bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych dotyczących złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradol nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze, ani działania teratogenne na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych podczas ciąży. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono toksycznego działania w procesie reprodukcji (patrz punkt 5.3).

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

### Karmienie piersią

Złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość pokarmu i zmieniając jego skład. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze.

Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

### Płodność

Produkt leczniczy Elliade służy zapobieganiu ciąży. W celu uzyskania informacji dotyczących powrotu płodności, należy zapoznać się z treścią punktu 5.1.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn u osób stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych we wskazaniu antykoncepcja lub leczenie silnego krwawienia menstruacyjnego bez zmian patologicznych o charakterze organicznym u kobiet zamierzających stosować antykoncepcję doustną, należą trądzik, bolesność piersi, ból głowy, krwawienie międzymiesiączkowe, nudności i zwiększenie masy ciała.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi są żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które omówione są w punkcie 4.4.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA *System Organ Class*). Do opisu działania niepożądanego zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA (wersja 12.0). Synonimy lub stany towarzyszące nie zostały wymienione, ale należy je również uwzględnić. Częstość występowania określono na podstawie danych z badań klinicznych. Wymienione działania niepożądane pochodzą z 5 badań klinicznych fazy III (n=2 266 kobiet narażonych na ryzyko zajścia w ciążę, n=264 kobiety z zaburzeniami krwawienia z macicy bez zmian patologicznych o charakterze organicznym zamierzające stosować antykoncepcję doustną) i uznano je za co najmniej potencjalnie związane przyczynowo ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych. Wszystkie działania niepożądane wymienione w kategorii „rzadko” wystąpiły u 1 do 2. ochotników, co odpowiada częstości <0,1%.

n=2 530 kobiet (100,0%)

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (≥1/100 do 1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia grzybicze, Kandydoza pochwy <sup>1</sup> Zakażenie pochwy	Kandydoza Opryszczka zwykła Zapalenie narządów miednicy mniejszej Przypuszczalny zespół histoplazmozy ocznej, Łupież pstry Zakażenie dróg moczowych Zapalenie bakteryjne pochwy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Nasilony apetyt	Zatrzymanie płynów hipertriglicydemia
Zaburzenia psychiczne		Depresja/obniżenie nastroju Zaburzenia nastroju <sup>2</sup> , Bezsenna, bezsenność, Zmniejszenie libido <sup>3</sup> , Zaburzenia umysłowe, Wahania nastroju <sup>4</sup>	Agresja Lęk Zaburzenie dysforyczne Zwiększenie libido Nerwowość Koszmary senne Pobudzenie psychoruchowe, Zaburzenia snu Napięcie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>5</sup>	Zawroty głowy, Migrena <sup>6</sup>	Zaburzenia uwagi, Parestezje Zawroty głowy
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych Zespół suchego oka Obrzęk oka
Zaburzenia serca			Zawał serca Palpitacje
Zaburzenia naczyń		Uderzenie gorąca, Nadciśnienie tętnicze	Krwawienia z żyłaków Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE) Niedociśnienie tętnicze Zapalenie żył powierzchniowych Ból żył
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha <sup>7</sup> , Nudności,	Biegunka Wymioty	Zaparcia Suchość w jamie ustnej Niestrawność Refluks żołądkowo-jelitowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększony poziom, enzymów wątrobowych <sup>8</sup>	Ogniskowy rozrost guzkowy wątroby Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik <sup>9</sup>	Łysienie Nadmierne pocenie się Świąd <sup>10</sup> Wysypka <sup>11</sup>	Alergiczne reakcje skórne <sup>12</sup> Ostuda Zapalenie skóry, Hirsutyzm Nadmierne owłosienie Świerzbaczka Zaburzenia pigmentacji Łojotok Zmiany skórne <sup>13</sup>

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	Bóle kręgosłupa Ból żuchwy Uczucie ciężkości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ból dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Brak miesiączki Bolesność piersi <sup>14</sup> , Bolesne miesiączki Krwawienia międzymiesiączkowe (krwotok maciczny) <sup>15</sup>	Powiększenie piersi <sup>16</sup> Guzki piersi Dysplazja szyjki macicy Krwawienie z macicy Bolesne stosunki płciowe Dysplazja włóknisto-torbielowata gr. sutkowego Bolesne miesiączkowanie Zaburzenia miesiączkowania Torbiel jajnika Ból miednicy Zespół napięcia przedmiesiączkowego Mięśniaki macicy Skurcze macicy krwawienie z dróg rodnych w tym płamienie <sup>17</sup> Wydzielina z pochwy Suchość sromu i pochwy	Nienaturalne krwawienie z odstawienia Łagodne nowotwory piersi Rak piersi <i>in situ</i> Torbiele piersi Wydzielina z piersi Polip szyjki macicy Rumień szyjki macicy Krwawienie w trakcie stosunku płciowego Mlekokot Wydzielina z narządów płciowych Skąpa miesiączka Opóźnione miesiączki Pęknięcie torbieli jajnika Uczucie palenia w pochwie, Nieprzyjemny zapach z pochwy Dyskomfort sromu i pochwy
Zaburzenia naczyniowe			Limfadenopatia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma Duszność Krwawienie z nosa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Drażliwość Obrzęk <sup>18</sup>	Ból w klatce piersiowej Złe samopoczucie Gorączka
Badania	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała Zmiany ciśnienia tętniczego krwi <sup>19</sup>	Nieprawidłowy wymaz z szyjki macicy

<sup>1</sup>w tym grzybicze zakażenie sromu i pochwy

<sup>2</sup>w tym skłonność do płaczu oraz niestabilność emocjonalna

<sup>3</sup>w tym utrata libido

<sup>4</sup>w tym uczucie chwiejności

<sup>5</sup>w tym napięciowy ból głowy i zatokowy ból głowy

<sup>6</sup>w tym migrena z aurą lub bez

<sup>7</sup>w tym wzdęcia brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha

<sup>8</sup>w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej oraz gamma glutamylotransferazy

<sup>9</sup>w tym trądzik krostkowy

<sup>10</sup>w tym świąd ogólny i swędząca wysypka

<sup>11</sup>w tym wysypka plamkowa

<sup>12</sup>w tym alergiczne zapalenie skóry i pokrzywka

<sup>13</sup>w tym uczucie ściągania skóry

<sup>14</sup>w tym ból piersi, tkliwość piersi, zaburzenia brodawki sutkowej i ból brodawki sutkowej

<sup>15</sup>w tym nieregularne miesiączki

<sup>16</sup>w tym obrzęk piersi

<sup>17</sup>w tym krwotok z pochwy, krwotok z narządów rozrodczych, krwotok z macicy

<sup>18</sup>w tym obrzęk obwodowy

<sup>19</sup>w tym podwyższone i obniżone ciśnienie tętnicze

### Opis wybranych działań niepożądanych

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

Brak krwawienia z odstawienia i występowanie krwawienia międzymiesiączkowego zostało odnotowane w oparciu o dzienniczki i podsumowanie w punkcie 4.4.

### Kontrola cyklu

U kobiet stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

### Nowotwory

- w grupie kobiet stosujących złożone doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze nieznacznie częściej rozpoznaje się raka piersi. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 i 4.4;
- nowotwory wątroby.

### Inne stany

- rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy;
- wydzielina z piersi;
- nadciśnienie tętnicze;
- nie ma jednoznacznych danych dotyczących związku pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych a wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, mięśniaków macicy, porfirii, toczenia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płaswicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczk cholesterolowej;
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy tej choroby;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- ostuda;
- reakcje nadwrażliwości (w tym objawy takie jak wysypka, pokrzywka).

### Interakcje

Krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami leczniczymi złożonej antykoncepcji doustnej (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 podejrzwane działania niepożąpane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożąpane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Jak dotąd nie ma żadnych doniesień na temat ciężkich, szkodliwych następstw przedawkowania. Objawy, jakie mogą wystąpić w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne to: nudności, wymioty, a u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum, zatem należy zastosować leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty lecznicze sekwencyjne, kod ATC: G03AB08

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych, które prowadzono w krajach Unii Europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Kanadzie wyznaczono następujące wartości wskaźnika Pearl'a:

Wskaźnik Pearl'a (pacjentki w wieku 18-50 lat)

Niepowodzenie metody: 0,42 (górna granica 95% przedziału ufności 0,77)

Niepowodzenie metody + błąd pacjenta: 0,79 (górna granica 95% przedziału ufności 1,23)

Wskaźnik Pearl'a (pacjenci w wieku 18-35 lat)

Niepowodzenie metody: 0,51 (górna granica 95% przedziału ufności 0,97)

Niepowodzenie metody + błąd pacjenta: 1,01 (górna granica 95% przedziału ufności 1,59)

Działanie antykoncepcyjne antykoncepcyjnych doustnych produktów leczniczych jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których za najważniejsze uważa się: hamowanie owulacji, zmiany wydzielania w szyjce macicy oraz zmiany w błonie śluzowej macicy.

W badaniu dotyczącym zahamowania owulacji, obejmującym 3 cykle, stosowanie produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych prowadziło do zahamowania rozwoju pęcherzyków jajnikowych u większości kobiet. Aktywność jajników powraca do poziomu sprzed stosowania produktu leczniczego w ciągu cyklu po zakończeniu terapii.

Estrogenem zawartym w produkcie leczniczym Elliade jest estradiolu walerianian, ester naturalnego ludzkiego 17 $\beta$ -estradiolu (1 mg estradiolu walerianianu odpowiada 0,76 mg 17 $\beta$ -estradiolu). Estrogen zastosowany w tym produkcie leczniczym różni się od etynyloestradiolu lub jego proleku mestranolu, który jest używany w innych złożonych doustnych antykoncepcyjnych produktach leczniczych, w przypadku braku grupy etynylowej w pozycji 17-alfa.

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, która nie działa androgenicznie, a raczej przeciwandrogenicznie z siłą zbliżoną w 1/3 do działania octanu cyproteronu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronu w ludzkiej macicy tylko w 10% w odniesieniu do powinowactwa progesteronu. Pomimo niskiego

stopnia powinowactwa do receptora progesteronu, dienogest wywiera silny progestagenny wpływ *in vivo*. Dienogest nie ma znaczącego działania androgennego, mineralokortykoidowego ani glukokortykoidowego *in vivo*.

Histologię endometrium oceniano w niewielkiej podgrupie kobiet w jednym badaniu klinicznym po 20 cyklach leczenia. Nie zaobserwowano nieprawidłowych wyników.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### • Dienogest

#### Wchłanianie

Dienogest wchłania się szybko i niemal całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w osoczu, wynoszące 90,5 ng/ml, osiąga się po około 1 godzinie od przyjęcia doustnego tabletki produktu leczniczego, która zawiera 2 mg estradiolu walerianianu + 3 mg dienogestu. Biodostępność wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 1 mg do 8 mg.

Spożycie pokarmu nie wpływa na częstość i wydłużenie wchłaniania dienogestu.

#### Dystrybucja

Stosunkowo duża frakcja, wynosząca 10%, występuje w osoczu w postaci niezwiązanej, a około 90% jest związane nieswoiście z albuminami. Dienogest nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{d,ss}$ ) dienogestu wynosi 46 l po podaniu dożylnym 85  $\mu\text{g}$   $^3\text{H}$ -dienogestu.

#### Metabolizm

Dienogest jest niemal całkowicie metabolizowany w znanych szlakach metabolizmu steroidów (hydroksylacja, sprzęganie), głównie przez CYP3A4. Metabolity farmakologicznie nieaktywne są wydalane bardzo szybko, w rezultacie dienogest jako główna frakcja w osoczu liczy około 50% krążącego niezmienionego dienogestu. Całkowity klirens po podaniu dożylnym  $^3\text{H}$ -dienogestu obliczono na 5,1 l/godz.

#### Wydalenie

Okres półtrwania dienogestu w osoczu wynosi około 11 godzin. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów, a tylko 1% w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym dawki 0,1 mg/kg mc. dienogest wydalony z moczem pozostaje w stosunku 3:1 do części wydalonej ze stolcem. Po podaniu doustnym, 42% dawki wydalą się w ciągu pierwszych 24 godzin, a 63% w ciągu 6 dni przez nerki. Łącznie 86% dawki jest wydalane z moczem lub ze stolcem po 6 dobach.

#### Stan stacjonarny

Farmakokinetyka dienogestu nie jest uzależniona od stężenia SHBG. Stan stacjonarny ustala się po 3 dniach stosowania takiej samej dawki 3 mg dienogestu w skojarzeniu z 2 mg estradiolu walerianianu. Minimalne, maksymalne i średnie stężenie dienogestu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml i 33,7 ng/ml. Średni współczynnik kumulacji przy AUC (0-24h) określono na 1,24.

### • Estradiolu walerianian

#### Wchłanianie

Estradiolu walerianian wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Jego rozkład na estradiol i kwas walerianowy zachodzi podczas wchłaniania w błonie śluzowej jelit lub podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Powstaje w ten sposób estradiol oraz jego metabolity – estron i estriol. Maksymalne stężenie estradiolu w surowicy, wynoszące 70,6 pg/ml, uzyskuje się od 1,5 do 12 godzin po przyjęciu pojedynczej tabletki zawierającej 3 mg estradiolu walerianianu w dniu 1.

### Metabolizm

Kwas walerianowy jest metabolizowany bardzo szybko. Po podaniu doustnym około 3% dawki jest bezpośrednio dostępne w postaci estradiolu. Estradiol podlega wyraźnemu efektowi pierwszego przejścia, a znaczna część podanej dawki jest metabolizowana już w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Wraz z metabolizmem przedsystemowym w wątrobie, około 95% dawki podanej doustnie jest metabolizowane przed dotarciem do krążenia systemowego. Głównymi metabolitami są: estron, siarczan estronu i glukuronid estronu.

### Dystrybucja

W osoczu 38% estradiolu jest związane z SHBG, 60% z albuminami, a tylko 2-3% krąży w postaci niezwiązanej. Estradiol może nieznacznie zwiększać stężenie SHBG w surowicy w sposób zależny od dawki. W 21. dniu cyklu leczenia SHBG wynosi około 148% wartości wyjściowej, przy czym po dniu 28 (koniec fazy placebo) wartość ta zmniejsza się do 141%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 1,2 l/kg po podaniu dożylnym.

### Wydalenie

Okres półtrwania krążącego estradiolu w osoczu wynosi około 90 minut. Po podaniu doustnym sytuacja jest jednak inna. Ze względu na, z jednej strony, dużą pulę siarczanów i glukuronidów estrogenów w krążeniu oraz z drugiej strony krążenie jelitowo-wątrobowe, okres półtrwania w fazie końcowej estradiolu po podaniu doustnym to parametr wielu zmiennych, zależny od wszystkich tych procesów, i który pozostaje w zakresie około 13-20 godzin.

Estradiol i jego metabolity są wydalane głównie z moczem, a tylko około 10% jest wydalane ze stolcem.

### Stan stacjonarny

Farmakokinetyka estradiolu jest uzależniona od stężenia SHBG. U młodych kobiet na zmierzone stężenie estradiolu w osoczu składa się estradiol endogenny i estradiol z produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych. W fazie leczenia 2 mg estradiolu walerianianu + 3 mg dienogestu, maksymalne i średnie stężenia estradiolu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 66,0 pg/ml i 51,6 pg/ml. W ciągu trwającego 28 dni cyklu utrzymane jest stabilne minimalne stężenie estradiolu, wynoszące od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

### Szczególne grupy osób

Farmakokinetyka produktu leczniczego zawierającego estradiolu walerianian i dienogest/estradiolu walerianian w postaci tabletek powlekanych nie była badana u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie typowych badań toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności, potencjalnych działań nowotworowych i toksyczności reprodukcyjnej. Badanie rakotwórczości z użyciem dienogestu u myszy i w bardziej limitowanym badaniu na szczurach nie wykazały wzrostu nowotworów. Wiadomo jednak dobrze, że hormony płciowe mogą powodować wzrost niektórych tkanek hormonozależnych oraz nowotworów.

Badania oceny oddziaływania estradiolu na środowisko wykazały, że estradiol może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Tabletki z substancją czynną

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Powidon K25  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

##### *Otoczka - estradiolu walerianian 1 mg, tabletki powlekane*

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

##### *Otoczka - estradiolu walerianian 3 mg, tabletki powlekane*

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

##### *Otoczka - estradiolu walerianian 2 mg / dienogest 2 mg, tabletki powlekane*

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

##### *Otoczka - estradiolu walerianian 2 mg / dienogest 3 mg, tabletki powlekane*

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### Placebo (tabletki powlekane nie zawierające substancji czynnej)

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania:

1 blister po 28 tabletek powlekanych  
3 blistry po 28 tabletek powlekanych  
6 blistrów po 28 tabletek powlekanych

Każdy blister (28 tabletek powlekanych) zawiera w następującej kolejności:

2 tabletki ciemnożółte i 5 tabletek różowych i 17 tabletek jasnożółtych i 2 tabletki brązowe i 2 tabletki białe.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19  
83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 28841

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**