

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 2 mg dienogestu (*Dienogestum*) i 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 70,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Biała, cylindryczna, obustronnie wypukła tabletką powlekana o średnicy około 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Jak stosować produkt leczniczy Aidee

- Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Widoczna poprawa objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach leczenia. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia po 3-6 miesiącach terapii, a następnie dokonywać oceny okresowo.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Aidee

– *Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu*

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

– *Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny)*

Pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Aidee następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub po usunięciu systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego.

Pacjentka może także rozpocząć stosowanie następnego dnia po zakończeniu przerwy podczas której nie stosuje się tabletek antykoncepcyjnych, systemu transdermalnego, systemu terapeutycznego dopochwowego lub po stosowaniu tabletek placebo z poprzednio stosowanego środka antykoncepcyjnego.

– *Zmiana ze środka antykoncepcyjnego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)*

Kobiety przyjmujące tabletkę zawierającą wyłącznie progestagen mogą przejść w dowolnym dniu cyklu (jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny – w dniu jego usunięcia, a w przypadku wstrzyknięć – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia). Jednakże, we wszystkich takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

– *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie produktu leczniczego Aidee można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

– *Po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie produktu leczniczego Aidee należy rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Aidee, należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni stosowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jeżeli rozpoczyna się stosowanie produktu leczniczego Aidee u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Stosowanie u kobiet karmiących piersią: patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę jak tylko sobie o tym przypomni (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie), a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nie wolno przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej wymaga co najmniej 7 dni nieprzerwanego stosowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej należy udzielać następujących wskazówek:

– Pominięte tabletki w pierwszym tygodniu

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeśli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im bliżej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

– Pominięte tabletki w drugim tygodniu

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki pacjentka stosowała właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednak jeśli pacjentka pominęła więcej niż 1 tabletkę, powinna przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

– Pominięte tabletki w trzecim tygodniu

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej z powodu zbliżającej się 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności stosowania żadnych dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że pacjentka stosowała właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Po przyjęciu ostatniej tabletki z bieżącego opakowania pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania, tj. bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek pomiędzy opakowaniami. Jest mało prawdopodobne, aby u pacjentki wystąpiło krwawienie z odstawienia do czasu zakończenia stosowania drugiego opakowania, ale pacjentka może mieć plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe w dniach przyjmowania tabletek.
2. Pacjentce można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Wtedy pacjentka powinna zrobić przerwę w stosowaniu tabletek do 7 dni (wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

Jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek i w czasie pierwszej przerwy w ich przyjmowaniu nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy zastosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin od przyjęcia tabletki wystąpią wymioty, należy przyjąć nową tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, wówczas pacjentka powinna zastosować się do zaleceń dotyczących pominięcia tabletek, tak jak to opisano w tym punkcie. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać ustalonego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego opakowania.

Jak opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Aidee bez przerwy w przyjmowaniu tabletek. Ten schemat może być przedłużony tak długo jak potrzeba, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Aidee należy wznowić po normalnym 7-dniowym okresie przerwy.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie dawkowania, należy zalecić pacjentce, aby skróciła następną przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko, że u pacjentki nie wystąpi krwawienie z odstawienia i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania pojawi się krwawienie międzymiesiączkowe oraz plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Aidee wskazany jest tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacjentki w podeszłym wieku

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

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Aidee jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjentki z niewydolnością nerek

Dostępne dane sugerują, że nie ma konieczności zmiany leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Występowanie lub ryzyko wystąpienia 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).
 - Stwierdzona 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 wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE).
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego), w wywiadzie lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).

- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy).
- 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.
- Występujące obecnie lub w przeszłości zapalenie trzustki, jeśli związane jest z ciężką hipertriglicydemią.
- Występująca obecnie lub w przeszłości ciężka choroba wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.
- Guzy wątroby stwierdzone obecnie lub w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Rozpoznanie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwór narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Aidee jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir /rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia zakrzepicy należy przerwać stosowanie złożonych leków antykoncepcyjnych (z ang. *CHC - combined hormonal contraceptive*). W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, ze względu na teratogenne działania terapii przeciwzakrzepowej (kumaryny), należy stosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji.

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

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne produkty lecznicze, takie jak Aidee, mogą mieć nawet 1,6-krotnie wyższy poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie 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 środki antykoncepcyjne o niskiej dawce (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują niskie dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

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

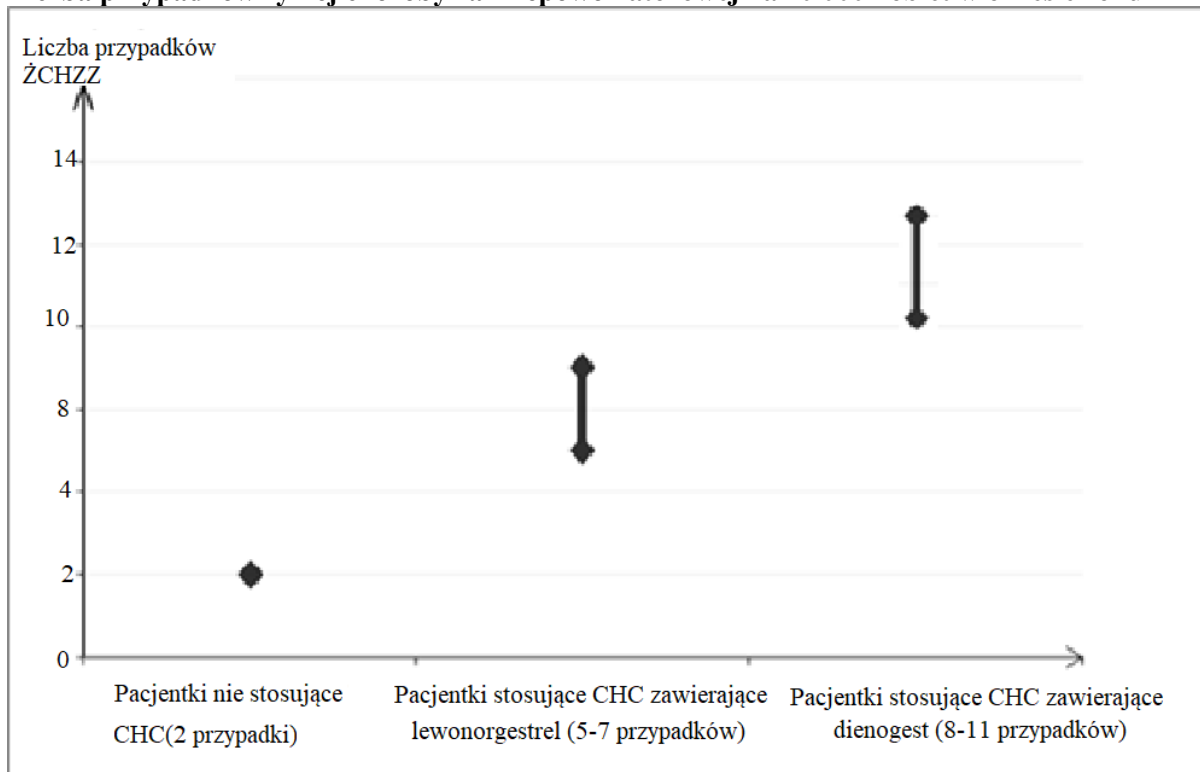
Powyższa liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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

² Na podstawie danych z metaanalizy szacuje się, że ryzyko rozwoju ŻChZZ u pacjentek stosujących Aidee jestnieznacznie wyższe w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (współczynnik zagrożenia 1,57 przy ryzyku w zakresie od 1,07 do 2,30).

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



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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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

Stosowanie produktu leczniczego Aidee jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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

Nie osiągnięto konsensusu co do 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 środki antykoncepcyjne.

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

- jednostronny 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:

- nagłe wystąpienie 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”, „kaszle”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Aídee 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 wstępuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;

- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy 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, nacisku, 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

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w wyniku długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka (HPV). Jednak dotychczas nie wiadomo, w jakim stopniu na ten wynik mają wpływ inne czynniki ryzyka (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub korzystanie z mechanicznych metod antykoncepcji).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. Relative Risk, RR = 1,24) zachorowania na raka piersi u kobiet aktualnie przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko zanika stopniowo w ciągu 10 lat od odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowe przypadki jego występowania wśród kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie lub w przeszłości jest mała w porównaniu do całkowitego ryzyka zachorowania na raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko występowania raka piersi może być związane z jego wcześniejszym wykrywaniem u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznym skutkiem działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub jednoczesnym wpływem tych czynników. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów leczniczych.

W rzadkich przypadkach w czasie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano występowanie łagodnych lub jeszcze rzadziej złośliwych guzów wątroby. W pojedynczych przypadkach guzy te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej ostrego bólu w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej, należy rozważyć możliwość rozpoznania guza wątroby.

Inne stany

Składnik progestagenowy produktu leczniczego Aidee jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia potasu. Zaleca się, by sprawdzić stężenie potasu w surowicy w trakcie pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek i wstępnego leczenia stężeń potasu w surowicy będącego w górnej granicy normy, a szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz punkt 4.5.

U kobiet z hipertrójglicydemią (zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi) lub z dodatnim wywiadem rodzinnym, podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może występować zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nieznaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Jednak jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wystąpi utrwalone, znaczące nadciśnienie tętnicze, lekarz powinien rozważyć odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego. Jeśli w wyniku leczenia wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przy istniejącym wcześniej nadciśnieniu, stale podwyższone wartości ciśnienia krwi lub znaczny wzrost ciśnienia krwi nie mogą być odpowiednio kontrolowane leczeniem przeciwnadciśnieniowym, należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz w czasie ciąży zgłaszano występowanie lub nasilenie się następujących stanów: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą. Nie dowiedziono jednak ich bezspornego związku z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym stosowanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić te objawy.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. W przypadku powtórnego wystąpienia żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu zależnego od zastojów żółci, które po raz pierwszy wystąpiły w czasie ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany sposobu leczenia kobiet z cukrzycą przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Jednak należy dokładnie monitorować stan kobiet z cukrzycą, szczególnie na początku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano nasilenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w wywiadzie wystąpiła ostuda w czasie ciąży. Kobiety z tendencją do wystąpienia ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (z ang: ALT- Alanine Aminotransferase)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi, zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez niej, zwiększenie aktywności aminotransferazy 5-krotnie powyżej górnej granicy normy (ULN) występowało częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etinyloestradiol takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (CHC) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Aidee należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i wykluczyć ciążę. 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 Aidee w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz na informacje 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 środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszać się w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) oraz podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach ich przyjmowania. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzy cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia występują lub utrzymują się po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niezwiązane z działaniem hormonów i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworu lub ciąży. Może to także wymagać łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli doustne złożone środki antykoncepcyjne stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest bardzo małe. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a w przerwie między opakowaniami nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczej

Produkt leczniczy Aidee zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów 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

Uwaga: Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych w celu ustalenia potencjalnych interakcji.

– Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Aidee

Interakcje między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i innymi produktami leczniczymi mogą powodować krwawienia międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność środków antykoncepcyjnych. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Indukcja enzymów może być obserwowana już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymów obserwuje się zazwyczaj w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu terapii indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Metabolizm wątrobowy: możliwe są interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych [np. barbiturany, prymidon, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina, ryfabutyna, efawirenz, newirapina, nelfinawir oraz produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)].

Kobiety przyjmujące którykolwiek z wymienionych produktów leczniczych powinny tymczasowo stosować - oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego - mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas przyjmowania produktów indukujących enzymy mikrosomalne oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji.

Jeżeli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następnego opakowanie należy zacząć natychmiast, bez zwyczajowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

U kobiet w czasie długotrwałego leczenia z zastosowaniem substancji czynnych indukujących enzymy wątrobowe zalecana jest inna skuteczna, niehormonalna metoda antykoncepcji.

Substancje wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

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

Charakterystyki Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu HIV/HCV powinny być sprawdzane pod kątem możliwych interakcji i związanych z nimi zaleceń.

W przypadku wątpliwości, kobiety, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje niejasne. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 może zwiększać osoczowe stężenie estrogenów i progestagenu lub obu. Wykazano, że etorykoksyb w dawkach od 60 do 120 mg/dzień stosowany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi 35 mikrogramów etynyloestradiolu, zwiększa 1,4 lub 1,6-krotnie stężenie etynyloestradiolu w osoczu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że dienogest nie hamuje enzymów cytochromu P450 w odpowiednich stężeniach. Dlatego interakcje między produktami leczniczymi są mało prawdopodobne na tym poziomie.

– *Wpływ produktu leczniczego Aidee na inne produkty lecznicze*

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych substancji czynnych. W związku z tym stężenia tych produktów leczniczych w osoczu i tkankach mogą być podwyższone (np. cyklosporyna) lub obniżone (np. lamotrygina).

Badania *in vitro* wykazały, że dienogest nie hamuje enzymów cytochromu P450 w odpowiednich stężeniach. Dlatego interakcje pomiędzy produktami leczniczymi są mało prawdopodobne na tym poziomie.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol zmniejsza klirens substratów izoenzymu CYP1A2 powodując ich niewielki (np. teofilina) lub umiarkowany (np. tyzanidyna) wzrost stężenia w osoczu.

Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i (lub) lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrylizacji. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/paritaprewir/rytonawir i dazabuwir, z lub bez rybawiryny może zwiększać ryzyko występowania podwyższonej aktywności ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dlatego pacjentki stosujące produkt leczniczy Aidee, przed rozpoczęciem terapii powyższym schematem powinny zmienić metodę antykoncepcji (np. antykoncepcja progestagenowa lub niehormonalne metody antykoncepcji). Stosowanie produktu leczniczego Aidee można ponownie rozpocząć po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia skojarzonego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Aidee nie jest wskazany do stosowania w czasie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Aidee, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego, gdy te produkty lecznicze były nieumyślnie stosowane podczas ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały występowanie działań niepożądanych w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). W oparciu o te dane z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych wynikających z hormonalnych substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży nie wskazuje na występowanie działań niepożądanych u ludzi.

Podjęwając decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Aidee 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 środki antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, niewielkie dawki antykoncepcyjnych hormonów steroidowych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem matki. Ilości te mogą mieć wpływ na dziecko. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Aidee do czasu odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano wpływu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Częstości występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych (n = 4942) podczas stosowania dienogestu i etynyloestradiolu we wskazaniu antykoncepcja lub trądzik o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia u pacjentek, u których nie występowały przeciwwskazania do stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wymienione zostały w poniższej tabeli.

Grupy określające częstość występowania działań niepożądanych są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$). Pozostałe działania niepożądane obserwowane tylko po wprowadzeniu do obrotu, których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych wymienione są jako „częstość nieznana”.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy, zapalenie sromu i pochwy, kandydoza pochwy lub inne zakażenia grzybicze sromu i pochwy	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydozy, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylizm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migreny, zawroty głowy	udar mózgu, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia	
Zaburzenia oka			suche oko, podrażnienie oczu, oscylopsja, zaburzenia widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych

Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tachykardia ³	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie krwi, niedociśnienie krwi	żylna choroba zakrzepowozatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe (zakrzepica, zator tętnicy płucnej, zakrzepowe zapalenie żył), nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, zaburzenia żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha ⁴ , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, niestrawność (dyspepsja)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka ⁵ , świąd ⁶	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk (egzema), łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, nadmierne owłosienie (hirsutyzm), zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw „skórki pomarańczowej”, naczynek gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi ⁷	nieprawidłowe krwawienia z odstawienia ⁸ , krwawienia międzymiesiączkowe ⁹ , powiększenie piersi ¹⁰ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, upławy z pochwy, torbiel jajnika, ból w miednicy	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiele w piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne		zmęczenie ¹¹	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne, stan zapalny, gorączka,	zatrzymanie płynów

			drażliwość	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmiany masy ciała	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			ujawnienie obecności dodatkowej piersi	

³ w tym zwiększona częstość pracy serca

⁴ w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia

⁵ w tym wysypka plamista

⁶ w tym świąd uogólniony

⁷ w tym dyskomfort i tkliwość piersi

⁸ w tym menorrhagia (obfite miesiączkowanie), hypomenorrhea (skąpe miesiączkowanie), oligomenorrhea (miesiączkowanie sporadyczne) i amenorrhea (brak miesiączki)

⁹ w tym krwotoki i przedłużające się krwawienia z pochwy

¹⁰ w tym obrzęk piersi

¹¹ w tym osłabienie i złe samopoczucie

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

Nowotwory

- raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. U kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko; liczba przypadków jego występowania jest mała w porównaniu z całkowitym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Związek przyczynowy między występowaniem raka piersi, a stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej nie jest znany. Dalsze informacje – patrz punkty 4.3 i 4.4;
- guzy wątroby;
- rak szyjki macicy.

Inne stany

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- incydenty mózgowo-rdzeniowe;
- hipertriglicydemia (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych);
- nadciśnienie tętnicze;
- wystąpienie lub nasilenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczką cholestatyczną, kamica pęcherzyka żółciowego, porfirią, toczem rumieniowatą układową, zespół hemolityczno-mocznicy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą,
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego;
- zaburzenia czynności wątroby;
- zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność obwodową;
- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy;
- ostuda.

Interakcje

Krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego mogą być wynikiem interakcji doustnych środków antykoncepcyjnych z innymi produktami leczniczymi

(induktorami enzymatycznymi) (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Ostra toksyczność doustna etynyloestradiolu i dienogestu jest niewielka. Objawy, które mogą wystąpić w przypadku przedawkowania, to: nudności, wymioty oraz, u młodych dziewcząt, niewielkie krwawienie z pochwy. W większości przypadków nie jest wymagane leczenie specjalistyczne. W razie konieczności należy zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03AA16.

Wszystkie hormonalne środki antykoncepcyjne mają bardzo niski wskaźnik niepowodzeń jeżeli są stosowane zgodnie z zaleceniami. Wskaźnik niepowodzeń może być zwiększony jeżeli stosowanie jest nieprawidłowe (np. przez zapomnienie przyjęcia).

W badaniach klinicznych dienogestu z etynyloestradiolem wyznaczono następujący Indeks Pearl:

Wskaźnik Pearl nieskorygowany: 0.454 (górna granica 95% przedziału ufności: 0,701).

Wskaźnik Pearl skorygowany: 0.182 (górna granica 95% przedziału ufności: 0,358).

Aidee jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen - dienogest.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Aidee oparte jest na interakcji wielu czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Działanie antyandrogenne skojarzenia dienogestu z etynyloestradiolem spowodowane jest m.in. obniżeniem stężenia androgenów w surowicy krwi. W wielośrodkowym badaniu z zastosowaniem 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg dienogestu wykazano znaczącą poprawę objawów łagodnego lub umiarkowanego trądziku, a także korzystny wpływ na łojotok.

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, która w porównaniu do innych syntetycznych progestagenów, w badaniach *in vitro* wykazuje 10 do 30 razy słabsze powinowactwo do receptora progesteronowego. Badania *in vivo* prowadzone na zwierzętach wykazały silne działanie progestagenowe i przeciwandrogenne. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykoidowej lub glikokortykoidowej aktywności *in vivo*.

Dienogest stosowany w monoterapii hamuje owulację w dawce 1 mg/dobę.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworu błony śluzowej macicy i raka jajnika. Nie potwierdzono, czy złożone doustne środki antykoncepcyjne o mniejszej dawce hormonów również wykazują podobne działanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i osiągane jest w ciągu 1,5 do 4 godzin. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia); jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu (około 98%), ale niespecyficznym, związany z albuminami surowicy i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony steroidowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Względna objętość dystrybucji określona dla etynyloestradiolu wynosi około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzężeniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Jest metabolizowany głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji, ale metabolizm tego związku skutkuje również tworzeniem dużej grupy metabolitów hydroksylowych i metylowych, występujących w postaci wolnej i sprzężonej z glukuronianami i siarczanami. Klirens wynosi około 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, charakteryzujących się okresem półtrwania odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu leczenia, gdy stężenie substancji jest około dwukrotnie większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu maksymalne stężenie dienogestu w surowicy występuje po około 2,5 godzinach i wynosi 51 ng/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna dienogestu podanego z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) ani globulinami wiążącymi kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Około 10% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy krwi występuje w postaci wolnej, a 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Wzrost stężenia SHBG wywołany etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie się dienogestu z białkami osocza. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w drodze hydroksylacji i sprzężania, z ekstensywnym tworzeniem się metabolitów nieaktywnych endokrynologicznie. Te metabolity są szybko usuwane z osocza, a w osoczu ludzkim pozostaje dominująca frakcja niezmienionego dienogestu. Całkowity klirens (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 niewielkie ilości dienogestu w niezmienionej postaci są wydalane z moczem. Po doustnym podaniu dienogestu w dawce 0,1 mg/kg mc. wydalanie z moczem i kałem zachodzi w stosunku 3:2.

Po podaniu doustnym około 86% dawki wydalane jest w ciągu 6 dób, z czego 42%, jest wydalane podczas pierwszych 24 godzin, w większości z moczem.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG w surowicy. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,5 krotnie, a stan stacjonarny osiągnięty jest po około 4 dobach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

powidon K30
skrobia żelowana kukurydziana
laktoza jednowodna
magnezu stearynian

Otoczka

makrogol 3350
tytanu dwutlenek (E171)
alkohol poliwinylowy
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Aidee pakowany jest w blistry PVC/Aluminium i dostępny jest w opakowaniach kalendarzowych.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych (blister zawierający 21 tabletek)
63 tabletki powlekane (3 blistry zawierające po 21 tabletek)
126 tabletek powlekanych (6 blistrów zawierających po 21 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20542

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.04.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.2020