

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aidee 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 70,75 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, válcovité, bikonvexní potahované tablety o průměru 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Perorální kontracepce
- Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Aidee má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Aidee v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: perorální podání.

Jak užívat Aidee

Balení 21 tablet (blistr)

- Tablety se musí brát v pořadí vyznačeném na blistru každý den ve stejnou dobu. Podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví obvykle za 2-3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3-6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

Jak zahájit užívání Aidee

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti).

Žena má zahájit užívání Aidee nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva nebo v den odstranění jejího vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti.

Žena může zahájit užívání nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet, náplasti, kroužku, nebo po období užívání placebo tablet předchozího CHC.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (kontracepční tablety, injekce, implantát) nebo nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z kontracepční tablety kdykoliv (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 9 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání Aidee okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Ženě je potřeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu, nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství, nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Při opětovném zahájení užívání přípravku Aidee po porodu je třeba zvážit zvýšené riziko vzniku VTE (viz bod 4.4 a 4.6).

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablety

Pokud užijete tabletu později o méně než 12 hodin, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Zbývající tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o více než 12 hodin, kontracepční ochrana může být snížena.

V tomto případě má být brána v úvahu následující dvě pravidla:

1. Užívání tablet nesmí být přerušeno na dobu delší než 7 dnů.

2. K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba alespoň 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly, lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- Vynechání tablety v 1. týdnu

Poslední vynechaná tableta má být užita okamžitě, jakmile si to žena uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko těhotenství.

- Vynechání tablety ve 2. týdnu

Poslední vynechaná tableta má být užita okamžitě, jakmile si to žena uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- Vynechání tablety ve 3. týdnu

Vzhledem k nadcházejícímu sedmidennímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Při dodržování některého z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít současně další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení, má být užita nová tableta co nejdříve. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety popsany v bodu 4.2. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru Aidee bez přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání Aidee.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší bude riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Další informace pro zvláštní populaci

Pediatrická populace

Aidee je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší pacientky

Neuplatňuje se. Aidee není indikován u žen po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Aidee je kontraindikován u žen se závažným onemocněním jater (viz bod 4.3)

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Podávání Aidee u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této populace žen.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nemá používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)

- žilní tromboembolismus: současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]).
- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S.
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).

- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

- arteriální tromboembolismus: současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris).

- cerebrovaskulární onemocnění: současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA).
- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky.
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie
- zánět slinivky břišní nebo zánět slinivky v anamnéze, pokud je spojen se závažnou hypertriglyceridemií.
- přítomnost závažného jaterního onemocnění nebo závažné jaterní onemocnění v anamnéze, pokud se hodnoty funkce jater nevrátily do normálu.
- přítomnost jaterního nádoru nebo jaterní nádor v anamnéze (benigní nebo maligní).
- známé nebo předpokládané malignity ovlivněné pohlavními steroidy (tj. pohlavních orgánů nebo prsou).
- nedignostikované vaginální krvácení.
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Aídee je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Aídee s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Aídee ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení trombózy má být užívání CHC (kombinovaná hormonální antikoncepce) přerušeno. V případě zahájení antikoagulační terapie má být vzhledem k teratogenitě antikoagulační terapie (kumariny) použita alternativní metoda kontracepce.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

- **Oběhové poruchy**

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. S jinými přípravky, jako je Aidee, může být toto riziko 1,6-násobně vyšší. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí:**

- riziku VTE u přípravků CHC
- jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují
- a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

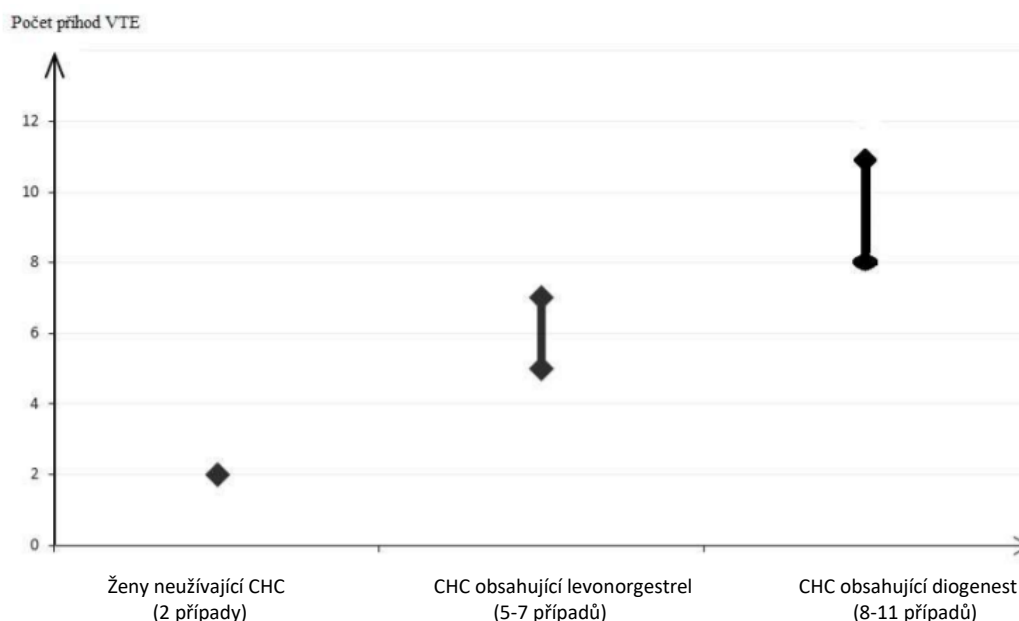
Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají nízkodávkovou CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6⁽¹⁾ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a etinylestradiol se asi u 8 až 11⁽²⁾ vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

² Na základě údajů z metaanalýzy lze odhadovat, že riziko VTE je mírně vyšší u žen užívajících Aidee ve srovnání s ženami užívajícími CHC obsahující levonorgestrel (poměr rizik [hazard ratio] 1,57 a riziko v rozmezí od 1,07 do 2,30).

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelék CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Aidee je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě

chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Aídee nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí, musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Aídee je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep

• **Nádory**

Některé epidemiologické studie naznačují, že dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce u žen nakažených lidským papilomavirem (HPV) je rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny děložního čípku. Avšak není dosud jasné, do jaké míry je tento výsledek ovlivněn jinými faktory (například rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání mechanických metod antikoncepce).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií ukázala, že existuje mírně zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$) rakoviny prsu u žen, které v současné době užívají COC. Zvýšené riziko postupně mizí do deseti let po ukončení užívání COC. Protože je rakovina prsu u žen mladších 40 let vzácná, je zvýšený počet diagnóz rakoviny prsu žen, které v současné době užívají nebo užívaly COC nízký ve srovnání s celkovým rizikem rakoviny prsu. Tyto studie neposkytují důkaz příčinné souvislosti. Vysledovaný vzorec zvýšeného rizika může vzniknout díky časnějšímu diagnostikování rakoviny prsu u uživatelů COC, biologickými vlivy COC nebo kombinací obou. Rakovina prsu diagnostikovaná u uživatelů má tendenci být diagnostikována v ranějším stádiu než rakovina u žen, které nikdy COC neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater, nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

• **Ostatní stavy**

Složka progestinu v Aídee je antagonist aldosteronu s vlastnostmi draslík šetřícími. Ve většině případů nedochází ke zvýšení hladiny draslíku. Doporučuje se kontrolovat hladiny draslíku v séru během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální nedostatečností a jejichž

sérové koncentrace draslíku před léčbou byly v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současném užívání draslík šetřících léčivých přípravků. Viz bod 4.5.

Ženy trpící hypergriglyridemií nebo ženy s tímto onemocněním v rodinné anamnéze mohou mít zvýšené riziko pankreatitidy, jestliže užívají COC.

Ačkoliv bylo u mnoha žen, které užívaly COC, zaznamenáno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Avšak pokud dojde ke klinicky významné hypertenzi při užívání COC, je vhodné, aby lékař přestal podávat COC a léčil hypertenzi. Tam kde je to považováno za vhodné, může se COC znovu nasadit, pokud je možno dosáhnout normotenzních hodnot s terapií proti vysokému tlaku. Jestliže jsou v průběhu užívání COC u již dříve existující hypertenze hodnoty krevního tlaku neustále zvýšené, nebo významné zvýšení krevního tlaku neodpovídá adekvátně na léčbu vysokého tlaku, je nutné COC přestat užívat.

Byly zaznamenány následující stavy, které se objevily nebo zhoršily v průběhu užívání COC nebo během těhotenství, ale důkazy o spojení s užíváním COC nejsou konkluzivní: žloutenka a/nebo svědění spojené s cholestázou; biliární litiáza; porfýrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko uremický syndrom; Sydenhamova chorea; těhotenský herpes; otoskleróza spojená se ztrátou sluchu.

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušení užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí do normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo cholestázou zapříčiněné svědění, které se dříve objevilo během těhotenství nebo při předchozím užívání pohlavních steroidů, vyžaduje přerušení užívání COC.

Ačkoliv může mít COC určitý vliv na periferní rezistenci inzulinu a toleranci glukózy, neexistuje důkaz pro to, aby bylo zapotřebí měnit terapeutický režim u diabetiků, užívajících nízkou dávku COC (obsahující < 0,05 mg ethinylestradiolu). Avšak diabetičky je třeba pečlivě sledovat, zejména na začátku užívání COC.

Zhoršení endogenních depresí, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy bylo zaznamenáno v průběhu užívání COC.

Chloasma se může vzácně objevit, zejména u žen s těhotenským chloasma v anamnéze. Ženy se sklony k chloasma se mají při užívání COC vyvarovat vystavení se slunečním paprskům a ultrafialovému záření.

• Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením léčby přípravkem Aidee má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Aidee v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS)

a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případech gastrointestinálních poruch (bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) se může objevit nepravidelné krvácení z pochvy (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje, nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat také i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

• Pomocné látky-varování

Aidee obsahuje laktózu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pozn.: mají být konzultovány odborné informace k současně užívaným lékům, aby byly zjištěny možné interakce.

- Vliv jiných léků na Aidee.

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Jaterní metabolismus: interakce se může objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (např. barbituráty, primidon, karbamazepin, fenytoin, rifampicin a možná také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, ritonavir, griseofulvin, rifabutin, efavirenz, nevirapin, nelfinavir a přípravky obsahující třezalku tečkovanou *Hypericum perforatum*).

Ženy léčené některým z těchto léků mají dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k perorálnímu kombinovanému kontraceptivu (COC) nebo si vybrat jinou metodu kontracepce. U přípravků indukujících mikrozomální enzymy má být bariérová metoda používána v průběhu léčby přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Pokud období, během které je používána bariérová metoda, zasáhne do ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má být další blister COC načat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Ženám, které dlouhodobě užívají léky s léčivými látkami, které indukují jaterní enzymy, má být doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s COC, mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, stejně jako jejich kombinace, mohou zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):

Klinická relevance potenciálních interakcí s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu, nebo obou. Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávce 60 až 120 mg/denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 – 1,6násobně, zejména, je-li zároveň podávána COC obsahující 35 mikrogramů ethinylestradiolu.

Studie In vitro ukázaly, že dienogest neinhibuje cytochrom P450 enzymy v odpovídajících koncentracích. Proto jsou interakce mezi léky na této úrovni nepravděpodobné.

- Vliv Aídee na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou interferovat s metabolismem některých jiných léků. Tudiž jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin), nebo sníženy (lamotigin).

Studie In vitro ukázaly, že dienogest v příslušných koncentracích neinhibuje enzymy cytochromu P450. Proto jsou reakce mezi přípravky na této úrovni nepravděpodobné.

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vazebné globuliny a lipidy / lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovdanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Avšak změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice

normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Aídee před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující pouze progestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Aídee je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aídee není během těhotenství indikovaný (viz bod 4.3).

Pokud během užívání Aídee dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky v průběhu těhotenství a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů o zvířatech není možné vyloučit nežádoucí účinky díky hormonální aktivitě aktivních substancí. Avšak obecná zkušenost s COC během těhotenství nedala důkaz aktuálních nežádoucích účinků u lidí.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Aídee (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Laktace může být ovlivněna prostřednictvím COC, protože může snižovat množství vytvářeného mléka a změnu jeho složení. Při užívání COC může být malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů vylučováno do mateřského mléka. Tato množství mohou ovlivnit dítě. Proto se Aídee nemá užívat, dokud nebylo dítě zcela odstavené.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelek COC nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Četnosti nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích (n=4942) při použití dienogestu/ethinylestradiolu jako perorální antikoncepce nebo jako léčby středně závažných projevů akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba u žen bez známé kontraindikace COC jsou uvedeny v následující tabulce.

V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$). Další nežádoucí účinky zjištěné pouze během postmarketingového sledování, u kterých tedy nelze frekvenci odhadnout, jsou uvedeny pod „není známo“.

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>		Vaginitida/vulvo vaginitida, vaginální kandidóza nebo vulvovaginální plísňová infekce	Salpigo-oophoritis, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, cervicitida, plísňové infekce, kandidóza, opar na rtu, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>			Děložní leiomyom, prsní lipom	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Anémie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Přecitlivělost	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
<i>Endokrinní poruchy</i>			Virilismus	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Zvýšená chuť k jídlu	Anorexie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Depresivní nálada	Deprese, mentální poruchy, nespavost, poruchy spánku, agrese	Změny nálad, snížené libido, zvýšené libido
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesti hlavy	Migréna, závrať	Ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy, dystonie	
<i>Poruchy oka</i>			Suché oči, podráždění očí, oscilopsie, zhoršené vidění	Intolerance kontaktních čoček
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Náhlá ztráta sluchu, šelest v uších, závratě, zhoršení sluchu	

<i>Srdeční poruchy</i>			Kardiovaskulární poruchy, tachykardie ³	
<i>Cévní poruchy</i>		Hypertenze, hypotenze	Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus (trombóza / plicní embolie, tromboflebitida), diastolická hypertenze, ortostatická dysregulace, návaly horka, křečové žíly, žilní poruchy, bolesti žil	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Astma, hyperventilace	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolesti břicha ⁴ , nauzea, zvracení, průjem	Gastritida, enteritida, dyspepsie	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Akné, alopecie, vyrážka ⁵ , svědění ⁶	Alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborrhoea, lupy, hirsutismus, kožní léze, kožní reakce, pomerančová kůže, pavoučkový névus	Kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Bolesti zad, muskuloskeletální potíže, myalgie, bolesti končetin	

<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Bolest prsou ⁷	Nepravidelné krvácení ⁸ , intermenstruační krvácení ⁹ , Zvětšení prsou ¹⁰ , edém prsou, dysmenorrhea, vaginální výtok, cysty na vaječnících, bolesti pánve	Cervikální dysplazie, cysty na vaječnících a vejcovodech, bolesti vaječníků a vejcovodů, cysty na prsu, fibrocystické onemocnění prsu, dyspareunie, galactorrhoea, menstruační poruchy	Sekrece z prsou
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Únava ¹¹	Bolesti na hrudníku, periferní edém, onemocnění podobná chřipce, záněty, pyrexie, podrážděnost	Zadržování tekutin
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti ¹²	Zvýšení krevních triglyceridů, hypercholesterolemie, snížení tělesné hmotnosti, změny tělesné hmotnosti	
<i>Vrozené, familiální a genetické vady</i>			Projevy asymptomatické přídavné mléčné žlázy	

³ Včetně zvýšení srdečního tepu

⁴ Včetně bolesti v horní a spodní části břicha, nepříjemných pocitů a plynatosti

⁵ Včetně makulózní vyrážky

⁶ Včetně obecného svědění

⁷ Včetně nepříjemného pocitu v prsou a napětí prsou

⁸ Včetně menorrhagie, hypomenorrhea, oligomenorrhea a amenorrhea

⁹ Sestává z vaginální haemorrhagie a metrorrhagia

¹⁰ Včetně otoků prsou/otoků

¹¹ Včetně astenie a malátnosti

Následující závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u žen, které užívaly CHC; je to tom diskutováno v bodě 4.4:

Tumory

-U uživatelé COC je mírně zvýšena frekvence diagnostikované rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k užívání COC není znám. Další informace viz bod 4.3 a 4.4.;

- Tumory jater;
- Rakovina děložního čípku;

Ostatní stavy

- Žilní tromboembolické poruchy;

- Arteriální tromboembolické poruchy;
- Cerebrovaskulární příhody;
- Hypertriglyceridemie (zvýšené riziko pankreatitidy při používání COC);
- Hypertenze;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s užíváním COC není jasná: cholestatická žloutenka, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, gestační herpes, ztráta sluchu způsobená otosklerózou;
- Poruchy funkce jater;
- Změny glukózové tolerance nebo ovlivnění periferní inzulínové rezistence;
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida;
- Chloasma;

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (viz bod Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita dienogestu a etinylestradiolu je velmi malá. V takovém případě se mohou objevit symptomy jako nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Ve většině případů nutná žádná speciální léčba. Pokud je to nutné, má být poskytnuta podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestiny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA16

Veškerá hormonální antikoncepce má při použití dle doporučení velmi nízkou míru selhání. Míra selhání může být zvýšena, pokud není použita dle pokynů (např. vynechání užití tablety).

V klinických studiích prováděných s ethinylestradiolem/dienogestem byl vypočten následující Pearlův index:

Neupravený Pearlův index: 0,454 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,701)

Upravený Pearlův index: 0,182 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,358)

Aidee je kombinované perorální kontraceptivum s ethinylestradiolem a progestin dienogestem.

Kontrapeční účinek Aídee je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiol/dienogestu je založen, mimo jiné, na snížení koncentrace androgenů v plazmě. V multicentrické studii s 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg dienogestu byl prokázán účinek na zlepšení příznaků mírného až středně závažného akné a také příznivý účinek na seboreu.

Dienogest je nortestosteronový derivát. In vitro se váže na progesteronové receptory s 10 až 30krát nižší afinitou v porovnání s ostatními syntetickými gestogeny. Ve studiích in vivo na zvířatech byly demonstrovány silné progestagenní a antiandrogenní účinky. In vivo nemá dienogest žádné signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Bylo zjištěno, že dávka samotného dienogestu, která je potřebná k inhibici ovulace, je 1 mg/den.

Užívání vysokodávkových CHCs (0,05mg ethinylestradiolu), snižuje riziko rakoviny vaječníků a děložní sliznice. Zda se to vztahuje také na nízkodávková CHCs je ještě zapotřebí potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5-4 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44%.

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8-8,6 l/kg.

Metabolismus

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích s charakterizovanými poločasy okolo 1 hodiny a 10-20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky. Biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je asi 96%.

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10% celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90% je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

Metabolismus

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nejsou žádné metabolity nacházeny. Celková clearance (Cl/F) po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/hod.

Eliminace

Hladiny dienogestu v séru se snižují s poločasem, který je kolem 9 hodin. Pouze nevýznamné množství dienogestu se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Poměr renálního a fekálního vylučování je 3:2 po perorálním podání dávky 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Přibližně 86% podané dávky je vyloučeno během 6 dnů, přičemž velká část, 42%, se vyloučí většinou močí během prvních 24 hodin.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Po užití denní dávky se zvyšuje sérová hladina přibližně 1,5 krát a dosahuje rovnovážného stavu po přibližně 4 dnech užívání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem odhalily očekávané estrogení a progestogení vlivy.

Žádná předklinická data nepoukazují na zvláštní rizika, pokud jde o lidi, na základě konvenčních studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a toxicity pro reprodukci. Ale je třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou posilovat růst některých na hormonech závislých tkání a nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon K30
Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Polyethylenglykol/makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Polyvinylalkohol
Mastek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aidee je balen do PVC / Al blistrů a je k dostání v kalendářním balení.

Balení:

21 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

63 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

126 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIVAX Pharmaceuticals, s.r.o.

Moyzesova 868/67

017 01 Považská Bystrica

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/356/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 9. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 11. 2024