

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AIDEE 2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 70,75 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela cylindrická bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Perorálna antikoncepcia.
- Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku AIDEE sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní AIDEE porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ako užívať AIDEE

Blistrové balenie s 21 tabletami

- Tablety sa musia užívať v poradí, ako navádza blistrové balenie, denne v rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom tekutiny. Jedna tableta denne sa musí užívať počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Ďalšie blistrové balenie sa musí začať užívať po 7-dňovom intervale bez tabliet, počas ktorého obvykle dochádza ku krvácaniu z vysadenia. Za normálnych okolností sa spustí 2 až 3 dni po poslednej tablete a nemusí sa skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Ako začať užívať AIDEE

- *Bez predchádzajúceho použitia hormonálnej antikoncepcie (v uplynulom mesiaci)*

Užívanie tabliet sa má začať v prvý deň prirodzeného menštruačného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (Combined Oral Contraceptive, COC), vaginálny krúžok, transdermálna náplast)*

Žena má začať užívať AIDEE najlepšie nasledujúci deň po poslednej aktívnej tablete (posledná tableta obsahujúca liečivá) jej predchádzajúceho COC alebo v deň odstránenia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti.

Žena môže začať aj najneskôr nasledujúci deň po obvyklom intervale bez tabliet, náplasti, krúžku alebo po intervale užívania placebo tabliet predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

- *Prechod z antikoncepcie obsahujúcej len gestagén (antikoncepčná tableta, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)*

Žena môže prejsť na AIDEE z antikoncepčnej tablety kedykoľvek (z implantátu alebo z vnútromaternicového systému v deň vybratia, z injekčnej formy v deň, keď má byť podaná ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch má byť poučená o potrebe doplnkového používania bariérovej metódy počas prvých 9 dní užívania tabliet.

- *Po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať užívať AIDEE ihneď. Ak tak urobí, nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepčné opatrenia.

- *Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri*

AIDEE sa odporúča začať užívať 21 až 28 dní po pôrode alebo potrate v druhom trimestri. Ak sa začne neskôr, žena má byť poučená, že počas prvých 7 dní užívania tabliet má používať doplnkovú bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, pred začatím užívania COC sa má vylúčiť možnosť gravidity alebo žena musí čakať do ďalšieho menštruačného cyklu.

Pri obnovení užívania AIDEE sa má vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v popôrodnom období (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Odporúčania v prípade vynechania tabliet

Ak sa žena oneskorí s užitím tablety o menej ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana nie je znížená.

Žena má užiť vynechanú tabletu ihneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet naraz, a ostatné tablety má užiť v obvyklom čase.

Ak sa žena oneskorí s užitím tablety o viac ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana môže byť znížená.

V takomto prípade sa majú vziať do úvahy nasledujúce dve základné pravidlá:

1. Užívanie tabliet sa nesmie prerušiť na obdobie dlhšie ako 7 dní.
2. Na adekvátnu supresiu hypotalamo-hypofyzálno-ovariálnej osi je potrebné aspoň 7-dňové nepretržité užívanie tabliet.

Na základe týchto pravidiel sa môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania pre každodennú prax:

- *Vynechané tablety v 1. týždni*

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu ihneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet naraz. Ostatné tablety potom užíva v obvyklom čase. V priebehu nasledujúcich 7 dní má používať doplnkovú bariérovú metódu, napr. kondóm. Ak v predchádzajúcich 7 dňoch došlo k pohlavnému styku, má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechá a čím sú bližšie ku koncu blistrového balenia, tým je vyššie riziko gravidity.

- Vynechané tablety v 2. týždni

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu ihneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet naraz. Ostatné tablety potom užíva v obvyklom čase. Ak počas predchádzajúcich 7 dní užívala tablety správne, nie sú nevyhnutné doplnkové antikoncepčné opatrenia. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, v priebehu nasledujúcich 7 dní má používať doplnkové opatrenia.

- Vynechané tablety v 3. týždni

Riziko zníženej antikoncepcnej účinnosti je bezprostredné z dôvodu nadchádzajúceho 7-dňového intervalu bez tabliet. Úpravou dávkovacieho režimu sa však môže tomuto riziku predísť. Pri dodržaní niektorej z nasledujúcich dvoch možností nie je potrebné používať žiadnu doplnkovú antikoncepčnú metódu za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním tablety užívala všetky tablety správne. Pokiaľ nie, má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a súčasne používať inú antikoncepčnú metódu v priebehu nasledujúcich 7 dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu ihneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užitie dvoch tabliet naraz. Ostatné tablety potom užíva v obvyklom čase. Ďalšie balenie sa musí začať užívať, keď sa užije posledná tableta súčasného balenia, t. j. medzi baleniami nemá byť pauza. Žena pravdepodobne nebude mať krvácanie z vysadenia do ukončenia druhého balenia, ale môže byť u nej prítomné špinenie alebo intermenštruačné krvácanie v dňoch, keď užíva tablety.
2. Ženu možno tiež poučiť, aby prestala užívať tablety zo súčasného balenia. Potom má mať najviac 7-dňový interval bez tabliet vrátane dní, keď vynechala tablety, a má začať nové balenie.

Ak žena vynechala tablety a následne nemala krvácanie z vysadenia v prvom intervale bez tabliet, má sa zväziť gravidita.

Odporúčanie v prípade gastrointestinálnych porúch

V prípade ťažkých gastrointestinálnych porúch absorpcia pravdepodobne nie je úplná a majú sa používať doplnkové antikoncepčné opatrenia. Ak v priebehu 3 – 4 hodín od užitia tablety dôjde k zvracaniu, čo najskôr sa má užiť nová tableta. Ak uplynie viac ako 12 hodín, platia odporúčania pre vynechanie tabliet, opísané v tejto časti. Ak žena nechce zmeniť jej zvyčajný dávkovací režim, bude musieť užiť tabletu(y) navyše z ďalšieho blisterového balenia.

Ako oddialiť krvácanie z vysadenia

Ak chce žena oddialiť menštruáciu, má začať užívať nové balenie AIDEE bez intervalu bez tabliet. V tomto režime môže pokračovať podľa želania až do konca druhého balenia. Počas tohto predĺženia sa môže u ženy vyskytnúť intermenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie AIDEE sa potom začne znova po obvyklom 7-dňovom intervale bez tabliet.

Ak chce žena presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, ako je zvyknutá pri jej aktuálnom režime, môže byť poučená, aby si skrátila interval bez tabliet o toľko dní, o koľko chce. Čím kratší je interval, tým je väčšie riziko, že žena nedostane krvácanie z vysadenia a bude mať intermenštruačné krvácanie a špinenie počas užívania ďalšieho balenia (ako pri oddialení menštruácie).

Ďalšie informácie pre osobitné populácie pacientok

Pediatrická populácia

AIDEE je indikovaný len po menarché.

Staršie pacientky

Neaplikovateľné. AIDEE sa neindikuje po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

AIDEE je kontraindikovaný u žien s ťažkými ochoreniami pečene (pozri časť 4.3).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

AIDEE sa špecificky neskúmal u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje naznačujú, že u týchto pacientok sa nevyžaduje žiadna zmena v liečbe.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví po prvýkrát počas používania CHC, liek sa má ihneď vysadiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl (deep venous thrombosis, DVT) alebo pľúcna embólia (PE)).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
 - Pankreatitída, prebiehajúca alebo v anamnéze, spojená s ťažkou hypertriglyceridémiou.
 - Ťažké ochorenie pečene, prebiehajúce alebo v anamnéze, ak sa výsledky testov pečeneových funkcií nevrátili na referenčné hodnoty.
 - Nádory pečene (benígne alebo malígne), súčasné alebo v anamnéze.
 - Zistené malignity ovplyvňované pohlavnými hormónmi alebo podozrenia na ne (napr. malignity pohlavných orgánov alebo prsníkov).
 - Vaginálne krvácanie neznámeho pôvodu.
 - Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie AIDEE s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania AIDEE sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie AIDEE.

Užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie má byť ukončené pri podozrení na trombózu alebo pri potvrdenej trombóze. Z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny) sa má v prípade začatia liečby antikoagulantami používať vhodná alternatívna antikoncepcia.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, keď sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

- **Poruchy cirkulácie**

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. S inými liekmi, ako napr. s AIDEE, môže byť toto riziko 1,6-násobne vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie:**

- **riziku vzniku VTE pri používaní CHC,**
- **ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko,**
- **a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opakovanom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu), ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 z 10 000 žien v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ z 10 000 žien, ktoré používajú nízкодávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

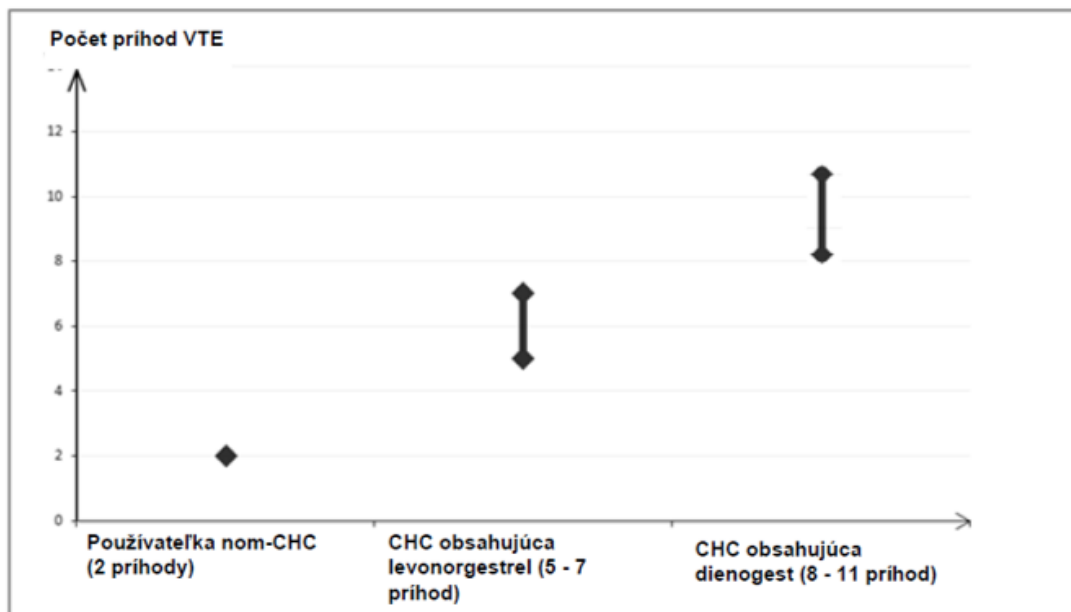
¹ Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 8 až 11² z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

Počet výskytov VTE za rok je nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet príhod VTE na 10 000 žien za rok



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

AIDEE je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov, v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri

² Na základe údajov z metaanalýzy sa dá odhadovať, že riziko VTE je mierne vyššie u žien užívajúcich AIDEE v porovnaní so ženami užívajúcimi CHC obsahujúcu levonorgestrel (pomer rizík [hazard ratio] 1,57 a riziko 1,07 až 2,30).

panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie AIDEE nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú dispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE.	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek.	Najmä nad 35 rokov.

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napr. infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). AIDEE je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek.	Najmä nad 35 rokov.
Fajčenie.	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia.	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna.	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• **Nádory**

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien infikovaných ľudským papillomavírusom (Human Papilloma Virus, HPV) je rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice. Zatiaľ však nie je jasné, do akej miery je tento záver ovplyvnený inými faktormi (napr. rozdiely v počte sexuálnych partnerov alebo v používaní mechanických metód antikoncepcie).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií ukazuje, že u žien, ktoré aktuálne užívajú COC, je mierne zvýšené relatívne riziko ($RR = 1,24$) rakoviny prsníka. Toto prídavné riziko postupne odznie do 10 rokov po ukončení užívania COC. Keďže rakovina prsníka je zriedkavá u žien mladších ako 40 rokov, pridaný počet diagnóz rakoviny prsníka u súčasných alebo nedávnych používateľiek COC je malý v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka. Tieto štúdie neposkytujú dôkazy o príčinnosti. Pozorovaný jav zvýšeného rizika môže byť v dôsledku skoršej diagnostiky rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologických účinkov COC alebo kombinácie oboch. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy užívali COC, býva v skoršom klinickom štádiu ako rakovina diagnostikovaná u žien, ktoré nikdy neužívali COC.

V zriedkavých prípadoch boli u používateľiek COC hlásené nezhubné nádory pečene a ešte zriedkavejšie zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. V prípade silnej bolesti v hornej časti brucha, zväčšenej pečene alebo prejavov vnútrobrušného krvácania u používateľiek COC sa má v diferenciálnej diagnostike zvážiť možnosť hepatálneho nádoru.

• **Iné ochorenia**

Progestínová zložka v AIDEE je antagonist aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa neočakáva nárast hladiny draslíka. Počas prvého liečebného cyklu sa odporúča kontrolovať hladiny draslíka v sére u pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a s hladinou draslíka v sére na hornej hranici referenčného rozsahu pred liečbou, a to zvlášť počas súbežného užívania liekov šetriacich draslík. Pozri časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo s hypertriglyceridémiou v rodinnej anamnéze môže byť počas užívania COC zvýšené riziko pankreatitídy.

Hoci bolo hlásené malé zvýšenie krvného tlaku u mnohých žien užívajúcich COC, klinicky relevantné zvýšenie je zriedkavé. Ak sa však počas užívania COC vyvinie pretrvávajúca klinicky významná hypertenzia, má lekár z opatrnosti vysadiť COC a liečiť hypertenziu. Ak zväží, že je to vhodné, môže byť užívanie COC obnovené, pokiaľ môžu byť normálne hodnoty krvného tlaku dosiahnuté antihypertenznou liečbou. Ak je COC užívané v prípade už existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak adekvátne neodpovedajú na antihypertenznú liečbu, musí sa COC vysadiť.

Bol hlásený výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov počas užívania COC alebo počas tehotenstva, ale dôkaz o súvislosti s užívaním COC nie je preukázaný: cholestatická žltacka a/alebo pruritus spojený s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, poruchy sluchu spôsobené otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému.

V dôsledku akútnej alebo chronickej poruchy funkcie pečene môže byť nutné prerušiť užívanie COC, kým sa markery pečeňových funkcií nevrátia do normálnych hodnôt. Opakovaná cholestatická žltacka a/alebo pruritus spojený s cholestázou, ktoré sa vyskytli už predtým počas tehotenstva alebo počas užívania pohlavných steroidov, vyžadujú vysadenie COC.

Hoci COC môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a toleranciu glukózy, nie je k dispozícii dôkaz o potrebe úpravy liečebného režimu u diabetičiek užívajúcich nízкодávkové COC (obsahujúce < 0,05 mg etinylestradiolu). Napriek tomu majú byť diabetičky dôsledne sledované, predovšetkým na začiatku užívania COC.

Bolo hlásené zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy počas užívania COC.

Zriedkavo sa môže vyskytnúť chloazma, najmä u žien s anamnézou *chloazma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa počas užívania COC nemajú vystavovať pôsobeniu slnka alebo ultrafialového žiarenia.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením AIDEE sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania AIDEE v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC môže byť znížená napr. v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), pri gastrointestinálnych poruchách (pozri časť 4.2) alebo pri súbežnom užívaní s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

So všetkými COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu prvých mesiacov užívania. Preto hodnotenie nepravidelného krvácania má význam iba po adaptačnom období trvajúcom asi tri cykly.

Ak nepravidelná menštruácia pretrváva alebo sa vyskytuje po predtým pravidelných cykloch, potom sa majú zvažovať nehoronálne príčiny a urobiť primerané diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Môže byť indikovaná aj kyretáž.

U niektorých žien sa nemusí dostaviť krvácanie z vysadenia počas intervalu bez tabliet. Ak bolo COC užívané podľa usmernení uvedených v časti 4.2, je nepravdepodobné, že žena je gravidná. Ak však COC nebolo užívané podľa týchto usmernení pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa vylúčiť možnosť gravidity pred pokračovaním v užívaní COC.

- **Upozornenie na pomocné látky**

AIDEE obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na určenie potenciálnych interakcií je potrebné preštudovať si informácie o predpisovaní súbežne užívaných liekov.

- *Vplyv iných liekov na AIDEE*

Interakcie medzi perorálnou antikoncepciou a inými liekmi môžu viesť k intermenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcného účinku. Literatúra uvádza nasledovné interakcie.

Indukciu enzýmov možno pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa zvyčajne prejaví do niekoľkých týždňov. Tento efekt enzýmovej indukcie môže pretrvávajúť ešte 4 týždne po ukončení liečby.

Metabolizmus pečene: Môžu sa vyskytnúť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže spôsobiť zvýšený klírens pohlavných hormónov (napr. barbituráty, primidón, karbamazepín, fenytoín, rifampicín a možno aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, ritonavir, grizeofulvín, rifabutín, efavirenz, nevirapín, nelfinavir a produkty s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*)).

Ženy liečené niektorým z týchto liekov majú dočasne používať okrem COC aj bariérovú metódu alebo si majú zvoliť inú antikoncepcnú metódu. S liekmi indukujúcimi mikrozomálne enzýmy sa má bariérová metóda používať počas liečby súbežne podávaným liekom a 28 dní po jej ukončení.

Ak obdobie používania bariérovej metódy trvá dlhšie, ako sa využívajú všetky tablety v blistrovom balení COC, ďalšie blistrové balenie sa má začať bez zvyčajného intervalu bez tabliet.

U žien na dlhodobej liečbe liečivami indukujúcimi pečenevé enzýmy sa odporúča iná účinná nehormonálna antikoncepcná metóda.

Látky s premenlivým účinkom na klírens COC

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, ako aj kombinácia oboch inhibítorov môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénov a gestagénov. V niektorých prípadoch môžu byť tieto zmeny klinicky významné.

Z toho dôvodu je potrebné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaných liekov na HIV/HCV, aby sa identifikovali možné interakcie a súvisiace odporúčania. V prípade pochybností majú ženy liečené inhibítormi proteázy alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať doplnkovú bariérovú antikoncepcnú metódu.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov)

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov nie je známy. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 enzýmu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch. Bolo preukázané, že etorikoxib v dávkach 60 až 120 mg/deň zvyšuje plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4- až 1,6-násobne, ak sa podáva súbežne s COC obsahujúcim 35 mikrogramov etinylestradiolu.

V štúdiách *in vitro* dienogest v relevantných koncentráciách neinhiboval enzýmy cytochrómu P450. Preto z tohto hľadiska sú liekové interakcie nepravdepodobné.

- Vplyv AIDEE na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých liečiv. Podľa toho sa môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie buď zvýšiť (napr. cyklosporín), alebo znížiť (napr. lamotrigín).

V štúdiách *in vitro* dienogest v relevantných koncentráciách neinhiboval enzýmy cytochrómu P450. Preto z tohto hľadiska sú liekové interakcie nepravdepodobné.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2 a vedie k malému (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu plazmatických koncentrácií.

Laboratórne testy

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov, zahŕňajúcich biochemické parametre funkcie pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatické hladiny (nosičových) proteínov, napr. kortikosteroidy viažucich globulínov a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto pacientky, ktoré užívajú AIDEE, musia pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestagén alebo na nehormonálne metódy). AIDEE sa môže znova začať užívať po dvoch týždňoch od ukončenia liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

AIDEE nie je indikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ak sa vyskytne gravidita počas užívania AIDEE, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim COC pred graviditou, ani teratogénny účinok, keď bolo COC užívané neúmyselne počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky na graviditu a laktáciu (pozri časť 5.3). Na základe týchto štúdií na zvieratách nie je možné vylúčiť nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej aktivity liečiv. Vo všeobecnosti však skúsenosti s užívaním COC počas gravidity neposkytujú dôkaz o skutočnom nežiaducom účinku u ľudí.

Pri opätovnom začatí používania AIDEE treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže mať vplyv na laktáciu, pretože môže znížiť objem vytvoreného mlieka a zmeniť jeho zloženie. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov môžu byť vylučované do

materského mlieka počas užívania COC. Tieto množstvá môžu pôsobiť na dieťa. Preto sa AIDEE nemá užívať, kým dieťa nie je úplne odstavené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie sledujúce účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U používateľiek COC neboli pozorované žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Frekvencie nežiaducich udalostí pozorované v klinických skúšaníach (n=4942) pri podávaní dienogestu/etinylestradiolu používaných ako perorálna antikoncepcia a na liečbu stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby u pacientok bez známych kontraindikácií na používanie COC sú zoskupené v nasledujúcej tabuľke.

V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky vymenované v poradí s klesajúcou závažnosťou. Frekvencie sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Dodatočné nežiaduce reakcie zistené iba v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh, pre ktoré sa nedá odhadnúť frekvencia, sú zatriedené ako neznáme.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginitída/ vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo vulvovaginálne plesňové infekcie	Salpingooforitída, infekcie močového traktu, cystitída, mastitída, cervicitída, plesňové infekcie, kandidóza, herpes na pere, chrípka, bronchitída, sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Leiomyóm maternice, lipóm v prsníku	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	Vyvolanie alebo zhoršenie príznakov dedičného a získaného angioedému

Poruchy endokrinného systému			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia, mentálne poruchy, insomnie, poruchy spánku, agresivita	Zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Boleť hlavy	Migréna, závraty	Ischemická mŕtvica, cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			Suché oko, podráždenie oka, oscilopsia, zhoršenie videnia	Intolerancia kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu, tinitus, vertigo, zhoršenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kardiovaskulárne poruchy, tachykardia ³	
Poruchy ciev		Hypertenzia, hypotenzia	Venózna tromboembólia, arteriálna tromboembólia (trombóza/pľúcna embólia, tromboflebitída), diastolická hypertenzia, ortostatická porucha regulácie, návaly tepla, kŕčové žily, poruchy ciev, bolesti ciev	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Boleť brucha ⁴ , nevoľnosť, vracanie, hnačka	Gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, alopecia, vyrážka ⁵ , pruritus ⁶	Alergická dermatitída, atopická dermatitída/neurodermatitída, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, poruchy pigmentácie/hyperpigmentácia, seborea, lupiny, hirzutizmus, kožné lézie, kožné reakcie, pomarančová pokožka, pavúčikovité névus	Urtikária, nodózný erytém, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Boleť chrbta, problémy s kostrovou a svalovou sústavou, myalgia, bolesti končatín	

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť v prsníkoch ⁷	Nepravidelné krvácanie z vysadenia ⁸ , intermenštruačné krvácanie ⁹ , zväčšenie prsníkov ¹⁰ , opuch prsníkov, dysmenorea, vaginálny výtok, cysta na vaječníkoch, panvové bolesti	Dysplázia krčka maternice, cysty v adnexa uteri, bolesť <i>adnexa uteri</i> , cysta v prsníku, fibrocystické ochorenie prsníka, dyspareunia, galaktorea, menštruačné poruchy	Sekrécia z prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Slabosť ¹¹	Bolesť na hrudníku, periférny edém, symptómy podobné chrípke, zápal, pyrexia, podráždenosť	Zadržiavanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast telesnej hmotnosti	Zvýšenie triglyceridov v krvi, hypercholesterolémia, úbytok telesnej hmotnosti, zmeny hmotnosti	
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Objavenie sa asymptomatického prídavného prsníka	

³ Vrátane zvýšenia srdcovej frekvencie.

⁴ Vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, nepríjemné pocity v oblasti brucha, plynatosť.

⁵ Vrátane makulárnej vyrážky.

⁶ Vrátane generalizovaného pruritu.

⁷ Vrátane nepríjemného pocitu v prsníkoch a citlivosti prsníkov.

⁸ Vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey.

⁹ Pozostávajúce z vaginálneho krvácania a metrorágie.

¹⁰ Vrátane opuchu prsníkov/opuchu.

¹¹ Vrátane asténie a nevoľnosti.

U žien, ktoré používajú CHC, boli hlásené nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sú opísané v časti 4.4:

Nádory

- Výskyt diagnózy rakoviny prsníka je mierne vyšší u používateľiek COC. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, zvýšený počet je malý v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka. Súvislosť s používaním COC nie je známa. Ďalšie informácie sú v častiach 4.3 a 4.4.
- Nádory pečene.
- Rakovina krčka maternice.

Ďalšie ochorenia

- Venózna tromboembólia.
- Arteriálna tromboembólia.
- Mozgovocievne príhody.
- Hypertriglyceridémia (zvýšené riziko pankreatitídy pri užívaní COC).

- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých nie je jednoznačný súvis s užívaním COC: cholestatická žltáčka, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- Porucha funkcie pečene.
- Zmeny v tolerancii glukózy alebo ovplyvnená periférna inzulínová rezistencia.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

Interakcie

Vzájomné interakcie COC s inými liekmi (induktormi enzýmov) (pozri časť „Liekové a iné interakcie“) môžu viesť k intermenštruačnému krvácaniu a/alebo zlyhaniu antikoncepcného účinku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Akútna perorálna toxicita etinylestradiolu a dienogestu je veľmi nízka. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť v takýchto prípadoch, zahŕňajú nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špeciálna liečba. V prípade potreby sa má podať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie.
ATC kód: G03AA16.

Každá hormonálna antikoncepcia má veľmi nízku mieru zlyhania, ak sa používa podľa odporúčaní. Miera zlyhania môže stúpnuť, ak sa nepoužíva, ako je predpísané (napr. pri vynechaní dávky).

V klinických skúšaníach s etinylestradiolom/dienogestom boli zistené nasledujúce Pearlove indexy:
Neupravený Pearlov index: 0,454 (horný 95 % interval spoľahlivosti: 0,701)
Upravený Pearlov index: 0,182 (horný 95 % interval spoľahlivosti: 0,358)

AIDEE je kombinovaná perorálna antikoncepcia s etinylestradiolom a gestagénom dienogestom.

Antikoncepcný účinok AIDEE je založený na interakcii viacerých faktorov, z ktorých najdôležitejším je inhibícia ovulácie a zmeny v cervikálnom hliene.

Antiandrogénny účinok kombinácie etinylestradiol/dienogest spočíva okrem iného v znížení koncentrácií androgénov v sére. V multicentrickej štúdií s 0,03 mg etinylestradiolu a 2 mg dienogestu bolo preukázané významné zlepšenie príznakov ľahkého až stredne závažného akné, ako aj priaznivý účinok na seboreu.

Dienogest je derivát nortestosterónu s *in vitro* afinitou na progesterónové receptory, ktorá je 10- až 30-krát nižšia v porovnaní s inými syntetickými gestagémi. Údaje u zvierat *in vivo* preukázali silnú gestagénovú a antiandrogénnu aktivitu. Dienogest nemá žiadnu významnú androgénnu, mineralokortikoidnú alebo glukokortikoidnú aktivitu *in vivo*.

Dávka samotného dienogestu potrebného na zabránenie ovulácie bola stanovená na 1 mg denne.

Používanie vyššej dávky CHC (0,05 mg etinylestradiolu) znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Nie je známe, či nízkodávková CHC má tiež takéto účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podávaný etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie v sére asi 67 pg/ml sa dosiahnu do 1,5 až 4 hodín. Počas absorpcie a prvého prechodu pečeňou je etinylestradiol z veľkej časti metabolizovaný, výsledkom čoho je priemerná biologická dostupnosť po perorálnom podaní asi 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vo vysokej miere, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a navodzuje zvýšenie koncentrácií globulínu viažuceho pohlavné hormóny v sére. Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem okolo 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol je presystémovo konjugovaný tak v stene tenkého čreva, ako aj v pečeni. Etinylestradiol je primárne metabolizovaný aromatickou hydroxyláciou, vzniká však celý rad hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné ako voľné metabolity a ako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolický klírens je asi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach charakterizovaných polčasmi s dĺžkou 1 hodiny a 10 – 20 hodín. Nezmenený etinylestradiol sa nevyučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľouchou v pomere 4:6. Polčas eliminácie metabolitu je asi 1 deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu, keď hladina liečiva v sére je približne dvojnásobná v porovnaní s hladinou po prvej dávke.

Dienogest

Absorpcia

Perorálne podávaný dienogest sa rýchlo a takmer úplne absorbuje. Po jednorazovom podaní AIDEE sa maximálne koncentrácie 51 ng/ml dosiahnu približne po 2,5 hodine. V kombinácii s etinylestradiolom bola preukázaná absolútna biologická dostupnosť približne 96 %.

Distribúcia

Dienogest sa vo vysokej miere viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG – sex hormone binding globulin) ani na globulín viažuci kortikosteroidy (VGB – corticoid binding globulin). Okolo 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných ako voľné steroidy a 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG navodené etinylestradiolom nemá vplyv na viazanie dienogestu na bielkoviny v sére. Dienogest má zdanlivý distribučný objem v rozmedzí 37 – 45 l.

Biotransformácia

Dienogest je metabolizovaný hlavne prostredníctvom hydroxylácie a konjugácie s extenzívnou tvorbou endokrinné neaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sú z plazmy rýchlo eliminované, a nezmenený dienogest zostáva dominantnou frakciou v ľudskej plazme. Po jednorazovej dávke je celkový klírens (Cl/F) 3,6 l/hod.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom približne 9 hodín. Len nepatrné množstvo dienogestu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Po perorálnej dávke 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti je pomer vylučovania obličkami a stolicou 3:2. Po perorálnom užití sa približne 86 % dávky vylúči do 6 dní, pričom veľká časť (42 %) sa vylúči najmä močom počas prvých 24 hodín.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika dienogestu nie je ovplyvňovaná hladinami globulínu viažuceho pohlavné hormóny. Po užití dennej dávky sa hladina liečiva v sére zvyšuje 1,5-násobne a rovnovážny stav sa dosiahne približne po 4 dňoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s etinylestradiolom a dienogestom preukázali očakávané estrogénové a gestagénové účinky.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. Je však nutné si uvedomovať, že pohlavné hormóny môžu podporovať rast určitých hormonálne dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

povidón K30
predželatinovaný kukuričný škrob
laktóza, monohydrát
stearát horečnatý

Filmotvorný obal:

polyetylénglykol/makrogol 3350
oxid titaničitý (E171)
polyvinylalkohol
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

AIDEE je balený v PVC/hliníkových blistroch a je dostupný v kalendárnom balení.

Veľkosti balenia:

21 filmom obalených tabliet (blister s 21 tabletami)
63 filmom obalených tabliet (blister s 21 tabletami)

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05692-Z1A

126 filmom obalených tabliet (blister s 21 tabletami)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

VIVAX Pharmaceuticals, s.r.o.

Moyzesova 868/67

017 01 Považská Bystrica

Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0272/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022