

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aneea, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg drospirenonu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 48,53 mg laktozy jednowodnej i 0,070 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki są białe lub prawie białe, powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy około 6 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „G73” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podania: podanie doustne

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Aneea

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde następne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Aneea

- *Brak antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu.*

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

- *Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, terapeutyczny system dopochwowy lub system transdermalny, plaster)*

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Aneea, najlepiej w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po okresie przyjmowania tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra, kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Aneea w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- *Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant lub domaciczny system uwalniający progestagen (IUS))*

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Aneea po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Pacjentce należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego od 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek z tabletek upłynęło **mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu planowanego przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona.

W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- 1. tydzień
Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem, a regularnym okresem przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.
- 2. tydzień
Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.
- 3. tydzień
Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.
 1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego bez robienia przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
 2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Powinna przerwać przyjmowanie tabletek na 7 dni, wliczając dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli pacjentka pominęła kilka tabletek i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy natychmiast przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Aneea, bez przerwy w przyjmowaniu tabletek. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Aneea należy powrócić po zwykłej 7-dniowej przerwie bez tabletek.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następną przerwę bez tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będzie występowało krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w przypadku występowania następujących stanów wymienionych poniżej. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - Ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - Ciężka dyslipoproteinemia.

- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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

Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy przerwać w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy wdrożyć odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne związane ze stosowaniem terapii przeciwzakrzepowej (pochodne kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakiegokolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Aneea może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Aneea, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

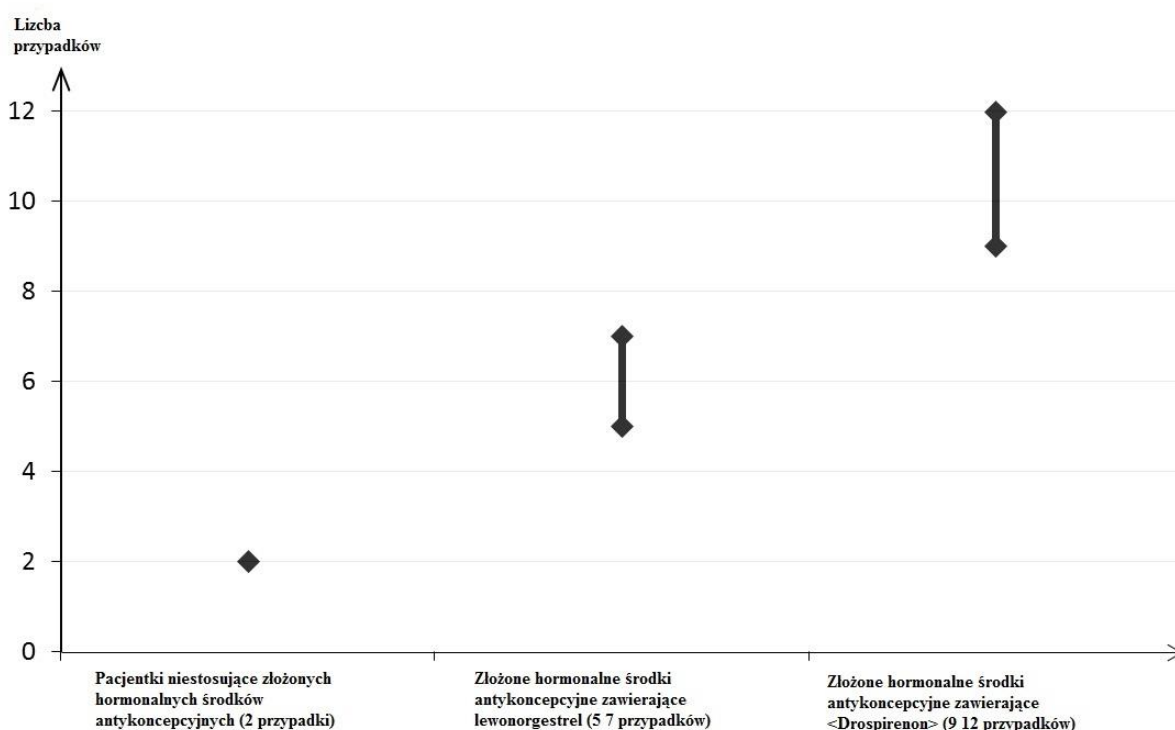
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

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

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

Stosowanie produktu leczniczego Aneea jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

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

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

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

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

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

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

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Aneea jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	

Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

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

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

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (powyżej 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone względne ryzyko (RR=1, 24) raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku

do całkowitego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet, kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy nie stosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

- Inne stany kliniczne

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

Składnik progestagenowy tego produktu leczniczego jest antagonistą aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się wzrostu stężenia potasu we krwi. Jednakże, w badaniu klinicznym, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy nieznacznie, lecz nieistotnie, wzrosło w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania produktu w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe, a szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz także punkt 4.5.

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

Mimo, że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie odpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i

(lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Anea należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Anea w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

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

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych

miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Może to wymagać łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 48,53 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkie. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,070 mg lecytyny sojowej w jednej tabletkie. Pacjentki z alergią na orzeszki ziemne lub soję nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać ze odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Aneea muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Aneea można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

Interakcje farmakokinetyczne

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Aneea
Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne. Może to powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych, co z kolei może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcja enzymatyczna może wystąpić zaledwie po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia, indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone lekami indukującymi enzymy powinny, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia innym lekiem oraz przez 28 dni po jego odstawieniu. Jeżeli leczenie będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania, następne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej przerwy, w czasie której nie przyjmuje się tabletek.

Leczenie długotrwałe

Kobietom długotrwałe stosującym substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innych skutecznych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Substancje, które zwiększają klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymatyczną), np.: Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz oraz prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, oksykarmazepina, topiramata, a także produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Leki, które wykazują zmienne działanie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Skutki wyżej opisanych zmian mogą być w niektórych przypadkach istotne klinicznie.

Dlatego też należy omówić informacje zawarte w charakterystykach jednocześnie podawanych leków stosowanych w leczeniu HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz związanych z nimi zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy powinny stosować również dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek skojarzenia drospirenonu (3 mg/dobę) i etynyloestradiolu (0,02 mg/dobę), jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 ketokonazolu przez 10 dni zwiększało wartość parametru AUC(0-24 h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7- oraz 1,4-krotnie.

Etorykoksyb w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

- Wpływ produktu leczniczego Aneea na działanie innych produktów leczniczych
Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie badań *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko istotnego klinicznie wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych przez cytochrom P450 jest niewielkie.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2 prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE - IKA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Aneea z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i przez niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Aneea nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Aneea, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych, pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednakże, ogólne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol w ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące ujemnego wpływu drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej odpowiednie dane epidemiologiczne nie są dostępne.

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

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu złożonego zawierającego 3 mg drospirenonu i 0.02 mg etynyloestradiolu obserwowano następujące działania niepożądane:

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – ang.: MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	MedDRA wersja 17.1	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza, wirus opryszczki	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna	Astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		Chwiejność emocjonalna	Depresja, nerwowość, zaburzenia snu,	
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy	Parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia ucha i błędnika				Niedosłuch
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca			Skurcze dodatkowe, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe			Zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze,	Żyłna choroba zakrzepowo –

		migrena, żylaki	zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka, zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy, łysienie, wyprysk, świąd, wysypka, suchość skóry, łojotok, zaburzenia skóry	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból szyi, ból kończyn, kurcze mięśniowe	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, powiększenie piersi, tkliwość piersi, bolesne miesiączkowanie, krwawienie niezwiązane z cyklem miesiączkowym	Nowotwór piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata piersi, mlekotok, torbiel jajnika, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, nadmierne krwawienie miesiączkowe, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, wydzielina z pochwy, choroby sromu i pochwy, suchość pochwy, ból w obrębie miednicy, podejrzan obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolaou, zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, osłabienie, ból, nadmierne pragnienie, wzmożone pocenie	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru,

przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedziczną skłonnością do obrzęku naczynioruchowego egzogenne estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienia śródcykliczne i (lub) brak skuteczności antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych leków (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Aneea. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie z dróg rodnych. W sytuacji przypadkowego przyjęcia tego produktu leczniczego krwawienie z pochwy może wystąpić także u dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny i estrogeny, dawki stałe,
Kod ATC: G03AA12

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,11 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 0,60)
Ogólny Indeks Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,31 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 0,91)

Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Aneea jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Aneea to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciweglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe, produkt leczniczy Aneea ma słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące około 38 ng/ml występuje po około 1-2 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi między 76% i 85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 godzin. Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Tylko 3%-5% całkowitej ilości substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, który powstaje na drodze redukcji oraz późniejszego sprzęgania z siarczanami. Drospirenon podlega również oksydacyjnemu metabolizmowi katalizowanemu przez CYP3A4.

W warunkach *in vitro* drospirenon wykazuje zdolność do hamowania w niewielkim lub umiarkowanym stopniu enzymów cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz kałem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml osiągnęto po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i przerwy w stosowaniu kolejnych dawek).

Szczególne grupy pacjentów

- *Wpływ zaburzeń czynności nerek*
Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL_{Cr} = 50-80 ml/min) były porównywalne do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} = 30-50 ml/min) było średnio o 37% wyższe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.
- *Wpływ zaburzeń czynności wątroby*
W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek, u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) o około 50% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi między tymi dwoma grupami. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).
- *Grupy etniczne*
Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy japońskimi i kaukaskimi kobietami.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. Jednoczesne spożycie pokarmu spowodowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu u około 25% badanych osób, podczas gdy u pozostałych osób nie obserwowano żadnych zmian.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; końcowa faza dystrybucji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 24 godziny. Etynyloestradiol podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG w surowicy. Oznaczona pozorna objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w jelitach i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z glukuronidami i siarczanami. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

W warunkach *in vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również inhibitorem mechanizmu działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2.

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest wydalany w znaczącym stopniu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1. dnia.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi dynamicznej ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane efekty farmakologiczne. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki przekraczające dawki stosowane w produktach zawierających drospirenon i etynyloestradiol odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego)
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z bezbarwnej, przezroczystej folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Blistry pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjentki i etui do przechowywania blistrów.

Wielkości opakowań:

1x21 tabletek powlekanych

3x21 tabletek powlekanych

6x21 tabletek powlekanych

13x21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18265

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2019