

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aliane, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) (w postaci etynyloestradiolu klatratu betadeksu) i 3 mg drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 46 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, jasnoróżowe, dwustronnie wypukłe tabletki, po jednej stronie wytłoczone litery „DS” wpisane w sześciokąt foremny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Aliane powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Aliane, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Aliane

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu blistrowym, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się przeważnie po 2 do 3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie Aliane

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

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

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

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Aliane następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego Aliane zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki, wstrzyknięcie, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu leczniczego Aliane w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania produktu leczniczego Aliane.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

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

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek

- 1. tydzień

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im mniej czasu minęło od przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednakże, jeżeli pominięto więcej niż 1 dawkę, kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano właściwe dawkowanie. W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz przez 7 kolejnych dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Bezpośrednio po zakończeniu bieżącego opakowania należy rozpocząć następne opakowanie – oznacza to, że należy zrezygnować z przerwy między kolejnymi opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Kobiętę można także poinformować o możliwości zaprzestania przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Następnie kobieta powinna przerwać stosowanie produktu leczniczego przez okres do 7 dni wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w ciągu pierwszej przerwy w stosowaniu tabletek nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę zajście w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpiły wymioty, należy jak najszybciej zażyć kolejną (dodatkową) tabletkę. Dodatkowa tabletkę powinna zostać przyjęta przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upływie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego opakowania.

Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć przerwę i rozpocząć bezpośrednio stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Aliane. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Regularne stosowanie produktu leczniczego Aliane należy wznowić po normalnej 7-dniowej przerwie.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższej przerwy w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia i plamienia śródcyklicznego (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

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

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 toczeniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie

- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

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 Aliane.
- W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Aliane.
- W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwwzakrzepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).
- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

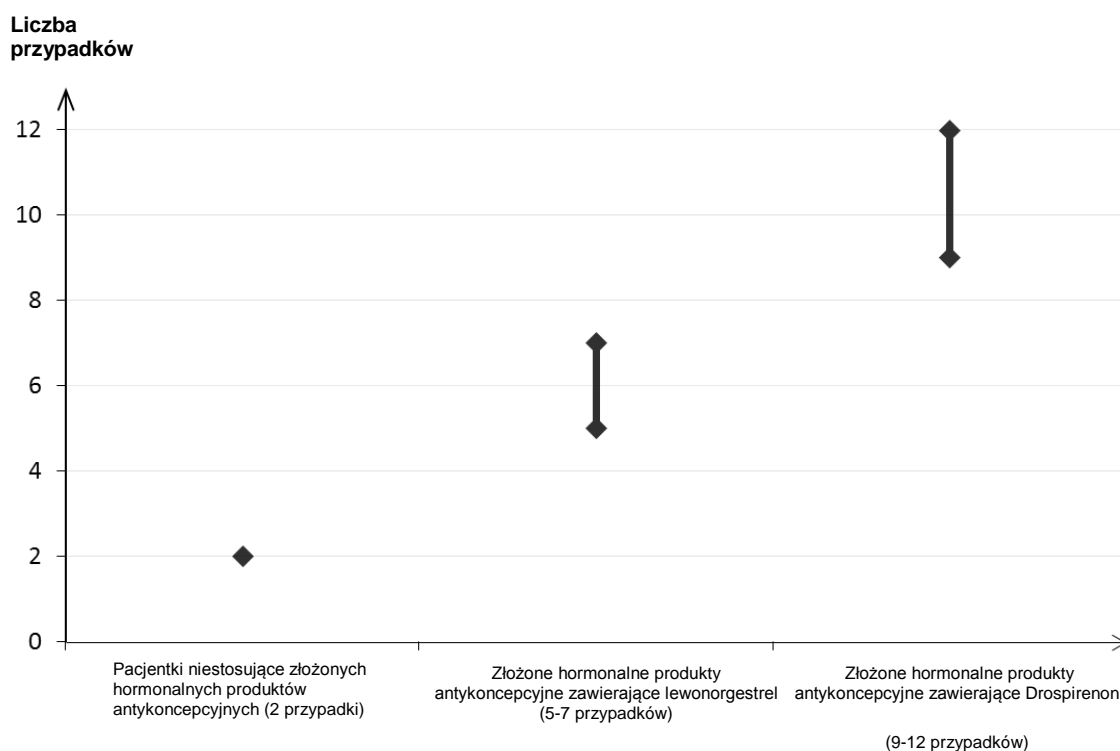
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty 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 produkty 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 produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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

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

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Aliane nie przetrwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współwystępującymi 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 produktu 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 sierpowatokrwinkową

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 („Ciąża i laktacja” 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 produkty 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 produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Aliane jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników

ryzyka tętnicznych 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 produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych 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 produkty 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 produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów 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 produkty antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagle zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagle 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, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

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

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów.

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

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz

raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

- Inne zaburzenia

Składową progestagenową produktu leczniczego Aliane jest substancja o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Tym niemniej w jednym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, stwierdzono niewielkie, nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Zatem zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego i podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu w pobliżu górnej granicy normy, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz również punkt 4.5.

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwyżki ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

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

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchomego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

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

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

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Ten produkt leczniczy zawiera 46 mg laktozy w jednej tabletkie. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w opisywanym produkcie leczniczym.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Aliane 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 Aliane w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami 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 produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innym chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

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

U niektórych kobiet w przerwie między stosowaniem tabletek nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w przerwie między przyjmowaniem tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Aliane

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

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

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

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży. Następujące interakcje opisywano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramamat oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

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

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

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę)/etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksybu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Oddziaływanie produktu leczniczego Aliane na inne produkty lecznicze

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

Na podstawie badań interakcji *in vivo*, w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, simwastatynę lub midazolam jako substraty markerowe stwierdzono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny. Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) 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 (ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań leczenia produktem leczniczym Aliane oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe antykoncepcyjne produkty lecznicze mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Aliane u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Aliane, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogenne u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Aliane u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by przesądzać o stwierdzeniu ujemnego wpływu tego produktu leczniczego na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Aliane należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu; dlatego na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne produkty 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne patrz również punkt 4.4.

Ciężkie działania niepożądane występujące u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne patrz również punkt 4.4.

U kobiet zażywających produkt leczniczy Aliane opisywano następujące działania niepożądane:

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/ 1 000
Zakażenia i infestacje		kandydoza, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne	astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość, zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia ucha i błędnika			upośledzenie słuchu
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		skurcze dodatkowe, tachykardia	
Zaburzenia naczyń		zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migrena, żyłaki	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ból brzucha	nudności, wymioty, zapalenie żołądka i jelit, biegunka, zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	obrzęk naczynioruchowy, łysienie, egzema, świąd, wysypka, suchość skóry, łojotok, choroba skóry	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		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 nie związane z cyklem	nowotwór piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata piersi, mlekotok, torbiel jajnika, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, brak	

	miesiączkowym	miesiączki, nadmierne krwawienie miesiączkowe, kandydoza pochwy, zapalenie pochwy, wydzielina z pochwy, choroby sromu i pochwy, suchość pochwy, ból w obrębie miednicy, podejrzany obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolau, zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk, osłabienie, ból, nadmierne pragnienie, wzmożone pocenie	
Badania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty 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 produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczkę cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogenego obrzęku naczyńioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Aliane. Na podstawie doświadczeń dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiadomo, że mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): progestageny i estrogeny, dawki stałe.

Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,11 (przedział ufności powyżej 97,5%: 0.60)
Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (przedział ufności powyżej 97,5%: 0,91).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Aliane jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt leczniczy Aliane, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen - drospirenon, zalicza się do złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie antymineralokortykosteroidowe, natomiast jest pozbawiony właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglukokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego efektu antymineralokortykosteroidowego produktu leczniczego Aliane wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godz. od zażycia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi 76-85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega jednofazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godz. 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). Jedynie 3-5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenon, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. Drospirenon podlega metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP4A4.

In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalenie

Klirens 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 ze stolcem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz stolcem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego, maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml, występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet dotkniętych łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością tego narządu. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% wyższe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu po podaniu pojedynczej dawki u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami kaukaskimi i pochodzącymi z Japonii.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób obserwowano zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i 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 kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Wydalenie

Praktycznie nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień.

Warunki stanu stacjonarnego

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane efekty farmakologiczne. W analizie toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki drospirenonu przekraczające dawki stosowane w produkcie Aliane 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
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Al/PVC

Rodzaje opakowań:

1 x 21 tabletek

3 x 21 tabletek

6 x 21 tabletek

13 x 21 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13353 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12380

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

08.09.2006/02.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.07.2015