

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yasminelle® 0,02 mg/3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,020 mg αιθινυλοιστραδιόλης (ως betadex clathrate) και 3 mg δροσπιρενόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη 46 mg (ως μονοϋδρική λακτόζη 48,18 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ελαφρώς ροζ, στρογγυλά δισκία με κυρτές επιφάνειες, με σημειωμένη την ένδειξη “DS” μέσα σε κανονικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Από στόματος αντισύλληψη.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση του Yasminelle® θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους τρέχοντες παράγοντες κινδύνου της κάθε γυναίκας ξεχωριστά, ιδίως εκείνους για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), και πώς ο κίνδυνος για ΦΘΕ με το Yasminelle® συγκρίνεται με άλλα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHCs) βλέπε. παραγράφους 4.3 και 4.4.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: από στόματος χρήση

Δοσολογία

Πώς λαμβάνεται το Yasminelle®

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά περίπου την ίδια ώρα, αν χρειάζεται με λίγο υγρό και με τη σειρά που υποδεικνύεται στη κυσέλη. Πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο κάθε μέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία ξεκινά μετά από 7ήμερο διάστημα κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία και κατά τη διάρκεια του οποίου συνήθως εμφανίζεται αιμορραγία εκ διακοπής. Η αιμορραγία συνήθως ξεκινά 2-3 ημέρες μετά το τελευταίο δισκίο και μπορεί να μην έχει σταματήσει πριν την έναρξη της επόμενης συσκευασίας.

Πώς γίνεται η έναρξη λήψης του Yasminelle®

- Όταν δεν έχει προηγηθεί χρήση ορμονικής αντισύλληψης (κατά τον προηγούμενο μήνα)

YASMINELLE - οδηγίες από THERAPIA.GR

Η λήψη των δισκίων πρέπει να αρχίσει την 1η ημέρα του φυσιολογικού κύκλου της γυναίκας (δηλ. την πρώτη ημέρα της εμμήνου ρύσης).

- Αλλάζοντας από ένα ορμονικό αντισυλληπτικό συνδυασμού (συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό (COC), κολπικό δακτύλιο ή διαδερμικό έμπλαστρο)

Η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει τα δισκία Yasminelle® κατά προτίμηση την ημέρα μετά το τελευταίο δραστικό δισκίο (το τελευταίο δισκίο που περιέχει τις δραστικές ουσίες) του προηγούμενου συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού, αλλά το αργότερο την ημέρα που ακολουθεί το ελεύθερο δισκίων διάστημα ή το διάστημα των αδρανών δισκίων του προηγούμενου από στόματος αντισυλληπτικού. Στην περίπτωση που κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό έμπλαστρο έχει χρησιμοποιηθεί, η γυναίκα θα πρέπει να ξεκινήσει να χρησιμοποιεί το Yasminelle® κατά προτίμηση την ημέρα της αφαίρεσης, αλλά το αργότερο στην επόμενη προγραμματισμένη εφαρμογή του.

- Αλλάζοντας από μια μέθοδο που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (δισκίο προγεσταγόνου, ενέσιμο, εμφύτευμα) ή από μία ενδομήτρια συσκευή απελευθέρωσης προγεσταγόνου (IUS)

Η γυναίκα μπορεί να μεταφερθεί οποιαδήποτε ημέρα από το δισκίο προγεσταγόνου στο Yasminelle® (από ένα εμφύτευμα ή την ενδομήτρια συσκευή την ημέρα της αφαίρεσής του, από ένα ενέσιμο όταν έχει προγραμματιστεί η επόμενη ένεση), αλλά σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να συμβουλευτεί να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης των δισκίων.

- Μετά από έκτρωση πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να ξεκινήσει αμέσως. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να λάβει επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα.

- Μετά από τοκετό ή έκτρωση δεύτερου τριμήνου

Η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να αρχίζει την 21η έως 28η ημέρα μετά τον τοκετό ή την έκτρωση δεύτερου τριμήνου. Εάν ξεκινήσει αργότερα, πρέπει να της δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες. Ωστόσο, σε περίπτωση που έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή, θα πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν την έναρξη χρήσης συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού ή η γυναίκα θα πρέπει να περιμένει την πρώτη της εμμηνορροσία.

Για τις γυναίκες που θηλάζουν βλ. παράγραφο 4.6.

Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων

Εάν η χρήστης καθυστερήσει **λιγότερο από 12 ώρες** να πάρει ένα δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία δεν μειώνεται. Η γυναίκα θα πρέπει να πάρει το δισκίο μόλις το θυμηθεί και θα πρέπει να πάρει τα επόμενα δισκία τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν καθυστερήσει **περισσότερο από 12 ώρες** να πάρει ένα δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία μπορεί να μειωθεί. Η αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων μπορεί να καθοδηγείται από τους εξής δύο βασικούς κανόνες:

1. η λήψη των δισκίων δεν πρέπει ποτέ να διακόπτεται για περισσότερο από 7 ημέρες

2. απαιτούνται 7 ημέρες συνεχόμενης λήψης των δισκίων για να επιτευχθεί επαρκής καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών.

Επομένως, στην καθημερινή πρακτική μπορούν να δοθούν οι ακόλουθες οδηγίες:

- 1η εβδομάδα

Η χρήστης θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Μετά, συνεχίζει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Επιπλέον, κατά τις επόμενες 7 ημέρες πρέπει να χρησιμοποιείται μια μέθοδος φραγμού, όπως προφυλακτικό. Αν έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα κύησης. Όσο πιο πολλά δισκία παραληφθούν και όσο πιο κοντά συμβεί αυτό στο προγραμματισμένο διάστημα χωρίς δισκία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος κύησης.

- 2η εβδομάδα

Η χρήστης θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Μετά, συνεχίζει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έχει πάρει τα δισκία σωστά κατά τις 7 προηγούμενες μέρες πριν από το πρώτο δισκίο που παρέλειψε, δεν χρειάζεται να χρησιμοποιήσει επιπλέον αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Ωστόσο, εάν έχει παραλείψει περισσότερα από 1 δισκίο, η γυναίκα θα πρέπει να συμβουλευτεί να χρησιμοποιεί επιπλέον προφυλάξεις για 7 ημέρες.

- 3η εβδομάδα

Ο κίνδυνος μειωμένης αξιοπιστίας είναι επικείμενος λόγω του επερχόμενου 7ήμερου διαστήματος κατά το οποίο δεν θα λαμβάνονται δισκία. Ωστόσο, ρυθμίζοντας το πρόγραμμα της λήψης των δισκίων, η μειωμένη αντισυλληπτική προστασία μπορεί ακόμη να προληφθεί. Εφόσον ακολουθείται πιστά η μία από τις παρακάτω δύο επιλογές, δεν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθούν επιπλέον αντισυλληπτικές προφυλάξεις, με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έπαιρνε όλα τα δισκία σωστά κατά τις 7 ημέρες που προηγήθηκαν του πρώτου δισκίου που παραλήφθηκε. Σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να ακολουθήσει την πρώτη από τις ακόλουθες δύο επιλογές και να χρησιμοποιεί επιπλέον προφυλάξεις για τις επόμενες 7 ημέρες.

1. Η χρήστης θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Στη συνέχεια, θα πρέπει να συνεχίσει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Πρέπει να αρχίσει την επόμενη συσκευασία κυψέλης μόλις τελειώσει η τρέχουσα συσκευασία κυψέλης, δηλ. χωρίς διακοπή μεταξύ των δύο συσκευασιών. Η χρήστης είναι απίθανο να έχει αιμορραγία εκ διακοπής μέχρι το τέλος της δεύτερης συσκευασίας, αλλά μπορεί να παρουσιάσει σταγονοειδή ή ενδιάμεση αιμορραγία τις ημέρες που παίρνει τα δισκία.
2. Μπορεί επίσης να δοθεί στη γυναίκα η συμβουλή να διακόψει τη λήψη των δισκίων από την τρέχουσα συσκευασία κυψέλης, οπότε θα έχει ένα διάστημα κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία διαρκείας έως και 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένων των ημερών που παρέλειψε να πάρει δισκίο, και στη συνέχεια να συνεχίσει με την επόμενη συσκευασία κυψέλης.

Εάν η γυναίκα παραλείψει δισκία και στη συνέχεια δεν έχει αιμορραγία εκ διακοπής στο πρώτο κανονικό διάστημα που δεν παίρνει δισκία, τότε θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα κύησης.

Συμβουλές σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών

Σε περίπτωση σοβαρών γαστρεντερικών διαταραχών (π.χ. εμέτου ή διάρροιας), η απορρόφηση μπορεί να μην έχει ολοκληρωθεί και θα πρέπει να ληφθούν επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα.

Εάν παρουσιαστεί έμετος μέσα σε 3-4 ώρες μετά τη λήψη δισκίου, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα νέο δισκίο (αντικατάστασης) το συντομότερο δυνατόν. Το νέο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται εντός 12 ωρών από τη συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, εάν αυτό είναι δυνατόν. Εάν μεσολαβήσουν περισσότερες από 12 ώρες, εφαρμόζονται οι οδηγίες που αφορούν τα δισκία που έχουν παραληφθεί, όπως αυτές αναφέρονται στην παρ. 4.2 «Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων».

Εάν η γυναίκα δεν θέλει να αλλάξει το κανονικό της πρόγραμμα λήψης δισκίων, θα πρέπει να πάρει το(α) επιπλέον δισκίο(α) από άλλη συσκευασία κυψέλης.

Πώς μετατίθεται η αιμορραγία εκ διακοπής

Για να καθυστερήσει η εμμηνορρυσία, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη συσκευασία κυψέλης του Yasminelle® χωρίς να μεσολαβήσει διάστημα κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία. Η παράταση μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα είναι επιθυμητό, μέχρι το τέλος της δεύτερης συσκευασίας. Κατά τη διάρκεια της παράτασης, η γυναίκα μπορεί να παρουσιάσει ενδιάμεση ή σταγονοειδή αιμορραγία. Στη συνέχεια, ξαναρχίζει η κανονική λήψη του Yasminelle® μετά το συνηθισμένο 7ήμερο διάστημα κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

Εάν η γυναίκα θέλει να μεταθέσει την εμμηνορρυσία της σε μια άλλη ημέρα της εβδομάδας από εκείνη που προκύπτει με βάση το τρέχον σχήμα, μπορεί να συμβουλευτεί να συντομεύσει το επόμενο διάστημα, κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία, για όσες ημέρες επιθυμεί. Όσο μικρότερο είναι αυτό το διάστημα, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος να μην παρουσιαστεί αιμορραγία εκ διακοπής και να εμφανιστεί ενδιάμεση ή σταγονοειδής αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επόμενης συσκευασίας (ακριβώς όπως στην καθυστέρηση της περιόδου).

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τους ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Yasminelle® ενδείκνυται μόνο μετά την εμμηναρχή.

Ηλικιωμένοι

Το Yasminelle δεν ενδείκνυται μετά την εμμηνόπαυση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Yasminelle αντενδείκνυται σε γυναίκες με σοβαρές ηπατικές νόσους. Δείτε επίσης τις ενότητες 4.3 και 5.2.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Yasminelle αντενδείκνυται σε γυναίκες με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Δείτε επίσης τις ενότητες 4.3 και 5.2.

4.3 Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHC) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται υπό τις ακόλουθες καταστάσεις. Εάν οποιαδήποτε από τις καταστάσεις αυτές εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της χρήσης συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού, η λήψη του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

- Παρουσία ή κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)

- Φλεβική θρομβοεμβολή – παρούσα ΦΘΕ (υπό αντιπηκτικά) ή ιστορικό αυτής (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [ΕΒΦΘ] ή πνευμονική εμβολή [ΠΕ])
- Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για φλεβική θρομβοεμβολή, όπως αντίσταση στην APC, (συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα V Leiden), ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S
- Μείζονα χειρουργική επέμβαση με παρατεταμένη ακινητοποίηση (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Υψηλός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής λόγω της παρουσίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Παρουσία ή κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)
 - Αρτηριακή θρομβοεμβολή – παρούσα αρτηριακή θρομβοεμβολή, ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολής (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή πρόδρομη κατάσταση (π.χ. στηθάγχη)
 - Αγγειοεγκεφαλική νόσος – παρόν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή πρόδρομη κατάσταση (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΠΠΕ)
 - Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για αρτηριακή θρομβοεμβολή, όπως υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου).
 - Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα.
 - Υψηλός κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής λόγω πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4) ή παρουσίας ενός σοβαρού παράγοντα κινδύνου, όπως:
 - σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακά συμπτώματα
 - σοβαρή υπέρταση
 - σοβαρή δυσλιποπρωτεϊναιμία
- Παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια.
- Παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοήθεις ή κακοήθεις).
- Γνωστές ή υποψία κακοήθειας που επηρεάζονται από στεροειδή του φύλου (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών).
- Αδιάγνωστη κοιλιακή αιμορραγία.
- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Yasminelle® αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομιπτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (βλέπε Παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

- Εάν είναι παρούσα οποιαδήποτε από τις καταστάσεις ή τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται παρακάτω, η καταλληλότητα του Yasminelle® πρέπει να συζητείται με τη γυναίκα.
- Σε περίπτωση επιδείνωσης ή πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ή τους παράγοντες κινδύνου, στη γυναίκα θα πρέπει να δοθεί η συμβουλή να επικοινωνήσει με τον γιατρό της για να καθοριστεί εάν θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του Yasminelle®.

Σε περίπτωση υπονίας ή επιβεβαιωμένης ΦΘΕ ή ΑΘΕ, η χρήση του συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση που η αντιπηκτική αγωγή έχει ξεκινήσει, πρέπει να ξεκινά επαρκής εναλλακτική αντισύλληψη λόγω της τερατογεννητικής δράσης της αντιπηκτικής θεραπείας (κουμαρίνες).

- Κυκλοφορικές διαταραχές

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)

Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού (CHC) αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση. **Προϊόντα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, νοργεστιμάτη ή νορεθιστερόνη έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕ. Άλλα προϊόντα, όπως το Yasminelle® μπορεί να έχουν μέχρι δύο φορές αυτό το επίπεδο κινδύνου. Η απόφαση για τη χρήση οποιουδήποτε προϊόντος διαφορετικού από ένα με το χαμηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕ θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από συζήτηση με τη γυναίκα, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι κατανοεί τον κίνδυνο για ΦΘΕ με το Yasminelle®, πώς οι παράγοντες κινδύνου που ήδη έχει επηρεάζουν αυτόν τον κίνδυνο, και ότι ο κίνδυνος που διατρέχει για ΦΘΕ είναι υψηλότερος κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης για πρώτη φορά. Υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος όταν η χρήση ενός CHC αρχίζει εκ νέου μετά από μια διακοπή στη χρήση 4 εβδομάδων ή περισσότερο.**

Σε γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν CHC και δεν είναι έγκυες, περίπου 2 στις 10.000 θα αναπτύξουν ΦΘΕ κατά τη χρονική περίοδο ενός έτους. Ωστόσο, σε οποιαδήποτε μεμονωμένη γυναίκα ο κίνδυνος μπορεί να είναι πολύ υψηλότερος, ανάλογα με τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου (βλέπε παρακάτω).

Εκτιμάται¹ ότι από τις 10.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα CHC που περιέχει δροσπιρενόνη, μεταξύ 9 και 12 γυναίκες θα αναπτύξουν ΦΘΕ σε ένα έτος. Αυτό συγκρίνεται με περίπου 6² στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα CHC που περιέχει λεβονοργεστρέλη.

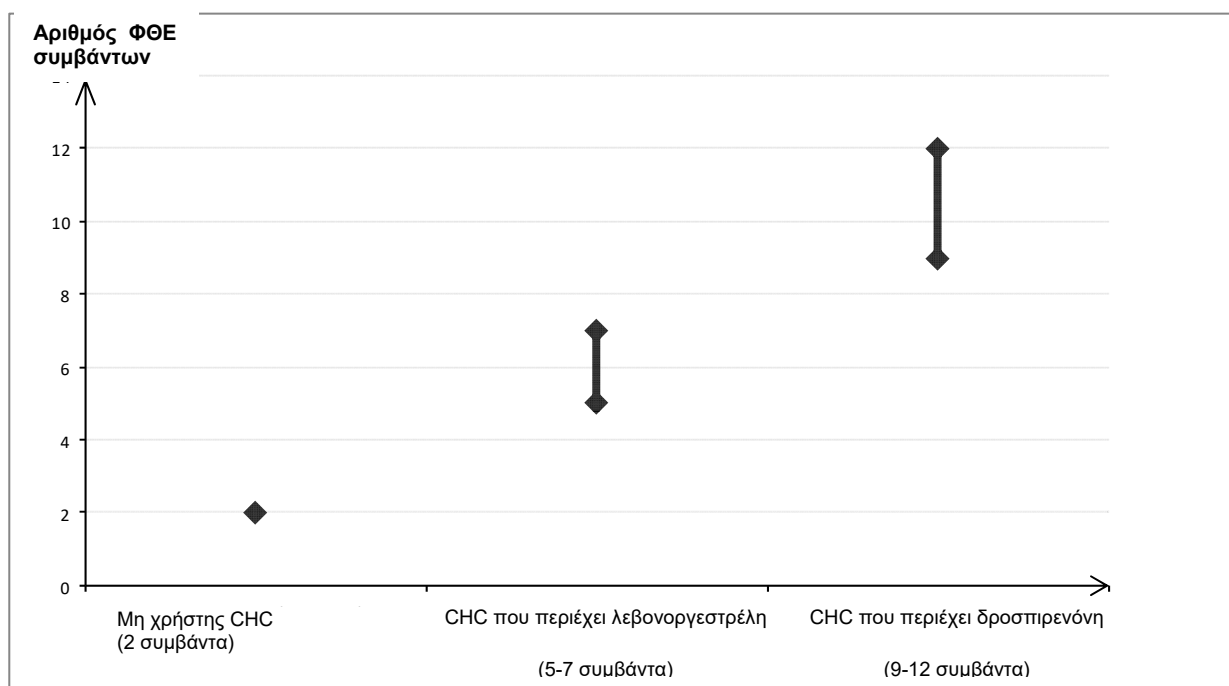
Και στις δύο περιπτώσεις, ο αριθμός ΦΘΕ ανά έτος είναι μικρότερος από τον αριθμό που αναμένεται στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας.

Η ΦΘΕ μπορεί να είναι θανατηφόρος στο 1-2 % των περιπτώσεων.

Αριθμός συμβάντων ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες σε ένα έτος

¹ Αυτά τα γεγονότα εκτιμήθηκαν από όλα τα δεδομένα των επιδημιολογικών μελετών, χρησιμοποιώντας σχετικούς κινδύνους για τα διαφορετικά προϊόντα σε σύγκριση με τα CHC που περιέχουν λεβονοργεστρέλη

² Μέσο σημείο της κλίμακας των 5-7 ανά 10.000 γυναίκες χρόνια, με βάση τον σχετικό κίνδυνο για CHC που περιέχουν λεβονοργεστρέλη έναντι της μη χρήσης της τάξης περίπου των 2,3 έως 3,6



Εξαιρετικά σπάνια, σε χρήστες CHC έχει αναφερθεί θρόμβωση σε άλλα αιμοφόρα αγγεία, π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες.

Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ

Ο κίνδυνος για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε χρήστες CHC μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε μια γυναίκα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, ιδίως όταν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (βλέπε πίνακα).

Το Yasminelle® αντενδείκνυται εάν μια γυναίκα έχει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου που τη θέτουν σε υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μια γυναίκα έχει περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου, είναι δυνατό η αύξηση του κινδύνου να είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιμέρους παραγόντων – στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να εξετάζεται ο συνολικός της κίνδυνος για ΦΘΕ. Εάν το ισοζύγιο των οφελών και κινδύνων θεωρείται ότι είναι αρνητικό, δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται ένα CHC (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ

Παράγοντας κινδύνου	Σχόλιο
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m ²)	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά καθώς αυξάνει ο ΔΜΣ. Ιδιαίτερος σημαντικό να εξεταστεί εάν άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι επίσης παρόντες.
Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονα χειρουργική επέμβαση, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα πόδια ή στην πύελο, νευροχειρουργική επέμβαση, ή σοβαρό τραύμα	Σε αυτές τις καταστάσεις, συνιστάται να διακοπεί το δισκίο (στην περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και να μην ξαναρχίσει η χρήση του μέχρι δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια άλλη μέθοδος αντισύλληψης για να αποφευχθεί μια ακούσια εγκυμοσύνη.

Σημείωση: η προσωρινή ακινητοποίηση συμπεριλαμβανομένου του αεροπορικού ταξιδιού >4 ώρες μπορεί επίσης να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕ, ιδίως σε γυναίκες με άλλους παράγοντες κινδύνου	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο για αντιθρομβωτική θεραπεία εάν το Yasminelle® δεν έχει διακοπεί εκ των προτέρων.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. πριν την ηλικία των 50 ετών).	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλές πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με ΦΘΕ	Καρκίνος, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και δρεπανοκυτταρική νόσος
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κιρσών και της επιτολής θρομβοφλεβίτιδας στην εκδήλωση ή εξέλιξη φλεβικής θρόμβωσης.

Πρέπει να εξετάζεται ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής στην κύηση, και ειδικότερα κατά την περίοδο 6 εβδομάδων της λοχείας (για πληροφορίες σχετικά με την "Κύηση και γαλουχία" βλ. παράγραφο 4.6).

Συμπτώματα της ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή)

Στην περίπτωση συμπτωμάτων, στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα και να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας ότι παίρνουν ένα CHC.

Τα συμπτώματα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μονόπλευρο οίδημα του ποδιού ή/και του άκρου ποδιού, ή κατά μήκος μιας φλέβας στο πόδι,
- άλγος ή ευαισθησία στο πόδι, που μπορεί να γίνουν αισθητά μόνο κατά την όρθια στάση ή το βάδισμα,
- αυξημένο αίσθημα θερμότητας στο επηρεαζόμενο πόδι, ερυθρότητα ή δυσχρωμία του δέρματος στο πόδι

Τα συμπτώματα της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αιφνίδια εκδήλωση ανεξήγητης δύσπνοιας ή ταχύπνοιας,
- αιφνίδιο βήχα ο οποίος μπορεί να συσχετίζεται με αιμόπτυση,
- οξύ θωρακικό άλγος,
- σοβαρή σκοτοδίνη ή ζάλη,
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό.

Ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα (π.χ. «δύσπνοια», «βήχας») είναι μη ειδικά και θα μπορούσαν να

παρερμηνευθούν ως πιο συχνά ή λιγότερο σοβαρά συμβάντα (π.χ. λοιμώξεις του αναπνευστικού).

Άλλα σημεία αγγειακής απόφραξης μπορεί να περιλαμβάνουν: αιφνίδιο άλγος, οίδημα και ελαφριά μπλε δυσχρωμία ενός άκρου.

Εάν η απόφραξη συμβεί στον οφθαλμό, τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από ανώδυνη θόλωση της όρασης, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε απώλεια της όρασης. Ορισμένες φορές, η απώλεια της όρασης μπορεί να συμβεί σχεδόν αμέσως.

Κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση των CHC με αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή θρομβοεμβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή για αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ

Ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών ή ενός αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου σε χρήστες CHC είναι αυξημένος σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα). Το Yasminelle® αντενδείκνυται εάν μια γυναίκα έχει ένα σοβαρό ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ που τη θέτουν σε υψηλό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν μια γυναίκα έχει περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου, είναι δυνατό η αύξηση του κινδύνου να είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιμέρους παραγόντων – στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να εξετάζεται ο συνολικός της κίνδυνος. Εάν το ισοζύγιο των οφελών και κινδύνων θεωρείται ότι είναι αρνητικό, δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται ένα CHC (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ

<u>Παράγοντας κινδύνου</u>	<u>Σχόλιο</u>
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών
Κάπνισμα	Στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην καπνίζουν εάν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν ένα CHC. Στις γυναίκες άνω των 35 ετών που συνεχίζουν να καπνίζουν θα πρέπει να συνιστάται έντονα να χρησιμοποιούν μια διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης.
Υπέρταση	
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m ²)	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά καθώς αυξάνει ο ΔΜΣ. Ιδιαίτερος σημαντικό σε γυναίκες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (αρτηριακή θρομβοεμβολή σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. ηλικία κάτω των 50 ετών).	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλές πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC
Ημικρανία	Η αύξηση στη συχνότητα ή την ένταση της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του CHC (η οποία μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα αγγειοεγκεφαλικού

	επεισοδίου) μπορεί να αποτελέσει αιτία άμεσης διακοπής
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με ανεπιθύμητα αγγειακά συμβάντα	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερομοκυστεϊναιμία, βαλβιδοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή, δυσλιποπρωτεϊναιμία και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Συμπτώματα ΑΘΕ

Στην περίπτωση συμπτωμάτων, στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα και να ενημερώνουν τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης ότι παίρνουν ένα CHC.

Τα συμπτώματα αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αιφνίδιο μούδιασμα ή αδυναμία του προσώπου, χεριού ή ποδιού, ιδίως στη μία πλευρά του σώματος,
- αιφνίδια δυσκολία στο βάδισμα, ζάλη, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού,
- αιφνίδια σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση,
- αιφνίδια δυσκολία στην όραση στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς,
- αιφνίδια, έντονη ή παρατεταμένη κεφαλαλγία χωρίς γνωστή αιτία,
- απώλεια συνείδησης ή λιποθυμία με ή χωρίς επιληπτική κρίση.

Προσωρινά συμπτώματα υποδεικνύουν ότι το επεισόδιο είναι ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ).

Τα συμπτώματα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- άλγος, δυσφορία, πίεση, βάρος, αίσθημα συμπίεσης ή πληρότητας στο θώρακα, το χέρι ή κάτω από το στήρνο,
- δυσφορία που εξαπλώνεται στην πλάτη, τη γνάθο, το λαιμό, το χέρι, το στομάχι,
- αίσθημα πληρότητας, δυσπεψία ή πνιγμονή,
- εφίδρωση, ναυτία, έμετος ή ζάλη,
- υπερβολική αδυναμία, ανησυχία ή δύσπνοια,
- γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

➤ Όγκοι

Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε μακρόχρονη χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών (>5 ετών), αλλά εξακολουθεί να υπάρχει διένεξη σχετικά με το κατά πόσο αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί σε συνυπάρχουσες επιδράσεις της σεξουαλικής συμπεριφοράς και άλλων παραγόντων όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).

Μία μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR=1,24) διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν

συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά. Ο επιπλέον κίνδυνος εξαφανίζεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων μετά τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ή χρησιμοποιούσαν πρόσφατα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά είναι μικρός σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία αιτιολογικής συσχέτισης. Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές επιδράσεις των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δύο. Ο καρκίνος του μαστού που διαγνώστηκε σε γυναίκες που έκαναν χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών τείνει να είναι κλινικά λιγότερο προχωρημένος από τον καρκίνο που διαγνώστηκε σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί καλοήθεις όγκοι του ήπατος, και ακόμη πιο σπάνια, κακοήθεις όγκοι του ήπατος σε χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι οδήγησαν σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Η πιθανότητα ηπατικού όγκου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις έντονου άλγους στην άνω κοιλία, διόγκωσης του ήπατος ή σημείων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά.

Με τη χρήση υψηλότερων δόσεων συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών (50 μg αιθινυλοιστραδιόλη) ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και των ωθηκών μειώνεται. Παραμένει να επιβεβαιωθεί αν αυτό ισχύει και για τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά χαμηλότερων δόσεων.

➤ Άλλες καταστάσεις

Το προγεσταγόνο που περιέχεται στο Yasminelle® είναι ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης με καλιοσυντηρητικές ιδιότητες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αναμένεται αύξηση των επιπέδων του καλίου. Σε μία κλινική μελέτη, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια και συγχρόνηση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, τα επίπεδα του καλίου στον ορό αυξήθηκαν κατά τη λήψη της δροσπιρενόνης ελαφρά, αλλά όχι σημαντικά. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων του καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού κύκλου σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια και επίπεδα καλίου στον ορό στα ανώτερα όρια αναφοράς, πριν τη θεραπεία, και ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά φάρμακα. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.5.

Οι γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαιμία ή με σχετικό οικογενειακό ιστορικό, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, όταν χρησιμοποιούν συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά, οι κλινικά σημαντικές αυξήσεις ήταν σπάνιες. Η άμεση διακοπή των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών είναι δικαιολογημένη μόνο σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις. Εάν, κατά τη διάρκεια χρήσης ενός συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού σε προϋπάρχουσα υπέρταση, οι επίμονα αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ή η σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση δεν ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε αντιυπερτασική θεραπεία, πρέπει να διακοπεί η λήψη του συνδυασμένου από στόματος

αντισυλληπτικού. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού μπορεί να ξαναρχίσει, εάν μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης με τη βοήθεια αντιϋπερτασικής αγωγής.

Αναφέρεται ότι οι ακόλουθες καταστάσεις παρουσιάζονται ή επιδεινώνονται και με την εγκυμοσύνη και με τη χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών, αλλά δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά: ίκτερος και/ ή κνησμός σχετιζόμενος με χολόσταση, χολολιθίαση, πορφυρία, συστηματικός ερυθρελάτης, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης κήσεως, απώλεια ακοής σχετιζόμενη με ωτοσκλήρυνση.

Τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν συμπτώματα του κληρονομικού και επίκτητου αγγειοοιδήματος.

Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσουν τη διακοπή της χρήσης συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών μέχρι οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Υποτροπή χολοστατικού ίκτερου και/ή κνησμού σχετιζόμενου με χολόσταση, που έχει εμφανιστεί προηγουμένως κατά τη διάρκεια κύησης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου, απαιτεί τη διακοπή των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών.

Παρόλο που τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να έχουν επίδραση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι απαιτείται τροποποίηση στη φαρμακευτική αγωγή των διαβητικών που χρησιμοποιούν χαμηλής δόσης συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν < 0,05 mg αιθινυλοιστραδιόλη). Ωστόσο, οι διαβητικές γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα κατά το αρχικό στάδιο χρήσης συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών.

Κατά τη χρήση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών έχει αναφερθεί επιδείνωση της επιληψίας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας.

Η καταθλιπτική διάθεση και η κατάθλιψη είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης ορμονικών αντισυλληπτικών (βλέπε παράγραφο 4.8). Η κατάθλιψη μπορεί να είναι σοβαρή και αποτελεί γνωστό κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς και αυτοκτονίας. Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν στον γιατρό τους τυχόν αλλαγές διάθεσης και συμπτώματα κατάθλιψης, ακόμα και αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί χλόασμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος κύησης. Γυναίκες με προδιάθεση για χλόασμα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή σε υπεριώδη ακτινοβολία ενώ λαμβάνουν συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg λακτόζη ανά δισκίο. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης που ακολουθούν διατροφή που δεν περιέχει λακτόζη, πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους αυτή την ποσότητα.

Ιατρική εξέταση/γνωμάτευση

Πριν από την έναρξη ή επανέναρξη του Yasminelle®, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού) και να αποκλείεται η περίπτωση κύησης. Πρέπει να μετريέται η αρτηριακή πίεση και να διενεργείται κλινική εξέταση, καθοδηγούμενη από τις

αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Είναι σημαντικό να επισύρεται η προσοχή της γυναίκας στις πληροφορίες σχετικά με τη φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου του Yasminelle® σε σύγκριση με άλλα CHC, των συμπτωμάτων ΦΘΕ και ΑΘΕ, των γνωστών παραγόντων κινδύνου και τι πρέπει να γίνει σε περίπτωση υποψίας θρόμβωσης.

Πρέπει επίσης να υποδεικνύεται στη γυναίκα να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης και να τηρεί τις παρεχόμενες συμβουλές. Η συχνότητα και η φύση αυτών των εξετάσεων πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κλινικές πρακτικές και να προσαρμόζεται ξεχωριστά στην κάθε γυναίκα.

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από τις λοιμώξεις από τον ιό HIV (AIDS) και από άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση π.χ. παράλειψης δισκίων (βλέπε παράγραφο 4.2), διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.2) ή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μειωμένος έλεγχος κύκλου

Με όλα τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά, μπορεί να εμφανιστεί ακανόνιστη αιμορραγία (σταγονοειδής ή ενδιάμεση αιμορραγία), ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της χρήσης. Επομένως, η αξιολόγηση οποιασδήποτε ακανόνιστης αιμορραγίας έχει σημασία μόνο μετά από ένα διάστημα προσαρμογής περίπου τριών κύκλων.

Εάν οι ανωμαλίες του κύκλου παραμένουν ή εμφανίζονται ενώ έχουν προηγηθεί κανονικοί κύκλοι, τότε πρέπει να εξετάζονται μη ορμονικές αιτίες και να λαμβάνονται επαρκή διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας ή κύησης. Τα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν απόξεση.

Σε μερικές γυναίκες, η αιμορραγία εκ διακοπής μπορεί να μην εμφανιστεί κατά τη διάρκεια του διαστήματος κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία. Εάν το συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Ωστόσο, εάν το συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό δεν έχει ληφθεί σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες πριν από την πρώτη απουσία αιμορραγίας εκ διακοπής ή εάν δεν εμφανιστεί σε δύο κύκλους αιμορραγία εκ διακοπής, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν συνεχιστεί η χρήση του συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σημείωση: Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων για πιθανές αλληλεπιδράσεις.

- Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Yasminelle®

Αλληλεπιδράσεις μπορούν να συμβούν με φάρμακα που επάγουν μικροσωματικά ένζυμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κάθαρσης των ορμονών του φύλου και το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ενδιάμεση αιμορραγία και/ή σε αποτυχία της αντισύλληψης.

Διαχείριση

Η επαγωγή των ενζύμων μπορεί να παρατηρηθεί ήδη μετά από μερικές μέρες θεραπείας. Η μέγιστη επαγωγή ενζύμων παρατηρείται γενικά μέσα σε μερικές εβδομάδες. Μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας η επαγωγή των ενζύμων μπορεί να διατηρηθεί για περίπου 4 εβδομάδες.

Βραχυπρόθεσμη θεραπεία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα θα πρέπει να χρησιμοποιούν προσωρινά μία μέθοδο φραγμού ή κάποια άλλη αντισυλληπτική μέθοδο επιπρόσθετα του συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού. Η μέθοδος φραγμού θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης της φαρμακευτικής θεραπείας και για 28 ημέρες μετά της διακοπής της. Αν η φαρμακευτική θεραπεία συνεχιστεί για μετά το τέλος των δισκίων των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών, η επόμενη συσκευασία συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά την προηγούμενη, χωρίς το σύνηθες χωρίς δισκία διάστημα.

Μακροχρόνια θεραπεία

Σε γυναίκες σε μακροχρόνια θεραπεία με δραστικές ουσίες που επάγουν ηπατικά ένζυμα, συνιστάται μία άλλη αξιόπιστη, μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Ουσίες που αυξάνουν την κάθαρση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών (μειωμένη αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών από επαγωγή των ενζύμων), π.χ.:

Βαρβιτουρικά, μπουσεντάνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, πριμιδόνη, ριφαμικίνη, και τα φάρμακα για το HIV ριτοναβίρη, νεβιραπίνη και εφαιβιρένζη, και πιθανότατα επίσης φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη, οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John's Wort (*hypericum perforatum* / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Ουσίες με ποικίλες επιδράσεις στην κάθαρση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών:

Όταν συγχωρηγούνται με συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά, πολλοί συνδυασμοί αναστολέων πρωτεάσης/HIV και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, συμπεριλαμβανομένων συνδυασμών με αναστολείς HCV, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ορού των οιστρογόνων ή των προγεστερόνων στο πλάσμα. Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών μπορεί να είναι κλινικά σχετικό σε ορισμένες περιπτώσεις.

Συνεπώς, οι συνταγογραφούμενες πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων HIV/HCV θα πρέπει να συμβουλευονται προκειμένου να αναγνωρίζονται πιθανές αλληλεπιδράσεις. Σε περίπτωση οποιασδήποτε αμφιβολίας, οι γυναίκες υπό θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης ή μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια επιπρόσθετη αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Ουσίες που μειώνουν την κάθαρση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών (αναστολείς ενζύμων):

Η κλινική συσχέτιση πιθανών αλληλεπιδράσεων με αναστολείς ενζύμων παραμένει άγνωστη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του οιστρογόνου, του προγεσταγόνου ή και των δύο στο πλάσμα.

Σε μία μελέτη πολλαπλής δόσης με έναν συνδυασμό δροσπιρενόνης (3 mg/ημέρα) / αιθινυλοιστραδιόλης (0,02 mg/ημέρα), η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα κετοκοναζόλης CYP3A4 για 10 ημέρες αύξησε την AUC(0-24h) της δροσπιρενόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης κατά 2,7 φορές και 1,4 φορές, αντίστοιχα.

Δόσεις ετορικοξίμπης των 60 έως 120 mg/ημέρα έχουν δείξει ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα κατά 1,4 έως 1,6 φορές, αντίστοιχα, όταν λαμβάνεται ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό που περιέχει 0,035 mg αιθινυλοιστραδιόλη.

- **Επιδράσεις του Yasminelle® σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό άλλων συγκεκριμένων δραστικών ουσιών. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και στον ιστό μπορεί είτε να αυξηθούν (π.χ. κυκλοσπορίνη) είτε να ελαττωθούν (π.χ. λαμοτριγίνη).

Βάσει των in vivo μελετών αλληλεπίδρασης σε εθελόντριες που χρησιμοποιούν ομεπραζόλη, σιμβαστατίνη ή μιδαζολάμη ως δείκτη υποστρώματος, μία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση της δροσπιρενόνης σε δόσεις των 3 mg, με το μεταβολισμό κυτοχρώματος P450 άλλων δραστικών ουσιών φαίνεται απίθανη.

Τα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν πως η αιθινυλοιστραδιόλη αναστέλλει την κάθαρση των υποστρωμάτων CYP1A2 οδηγώντας σε μία ασθενής (π.χ. θεοφυλλίνη) ή μέτρια (π.χ. τιζανιδίνη) αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματός τους.

- **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβίρη, αυξήσεις της τρανσαμινάσης (ALT) σε επίπεδα μεγαλύτερα από 5 φορές επί το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) εμφανίστηκαν σημαντικά πιο συχνά σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHCs). Επιπλέον, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιείχαν αιθινυλοιστραδιόλη όπως τα CHCs (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνεπώς, οι χρήστες του Yasminelle® θα πρέπει να μεταβούν σε μία εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. μόνο αντισυλληπτικές μέθοδοι προγεσταγόνου ή μη ορμονικές μέθοδοι) πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτά τα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού. Η χορήγηση του Yasminelle® μπορεί να ξαναρχίσει 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτά τα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού.

Σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, η συγχορήγηση της δροσπιρενόνης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν έδειξε σημαντική επίδραση στο κάλιο του ορού. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί η συγχορήγηση του Yasminelle® με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης ή με καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Σε αυτή την

περίπτωση, πρέπει να εξετάζεται το κάλιο του ορού κατά τη διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού κύκλου. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

- Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση των στεροειδών αντισυλληπτικών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων της λειτουργίας του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των νεφρών, των επιπέδων στο πλάσμα των (φορέων) πρωτεϊνών, π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή και των κλασμάτων λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των παραμέτρων της πήξης και της ινωδόλυσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά εργαστηριακά όρια. Η δροσπιρερόνη προκαλεί αύξηση στη δράση της ρενίνης του πλάσματος και στην αλδοστερόνη του πλάσματος, η οποία προάγεται από την ήπια αντιαλατοκορτικοειδή δράση της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Yasminelle® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν η γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης του Yasminelle®, απαιτείται άμεση διακοπή της χρήσης του σκευάσματος. Εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά γυναικών που έκαναν χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών πριν την κύηση, αλλά ούτε και τερατογεννητική δράση από την κατά λάθος λήψη συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση αυτά τα προκλινικά στοιχεία δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην ορμονική δράση των δραστικών συστατικών. Ωστόσο, η γενικότερη εμπειρία με τη χρήση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της κύησης δεν δίνει αποδεικτικά στοιχεία για την εμφάνιση μίας πραγματικής ανεπιθύμητης ενέργειας στους ανθρώπους.

Τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Yasminelle® κατά τη διάρκεια της κύησης είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν συμπεράσματα αναφορικά με τις αρνητικές επιδράσεις του Yasminelle® στην κύηση, στην υγεία του εμβρύου ή του νεογνού. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία.

Ο αυξημένος κίνδυνος για ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της λοχείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επανέναρξη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Η γαλουχία μπορεί να επηρεαστεί από τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά, καθώς μπορεί να μειώσουν την ποσότητα και να μεταβάλουν τη σύνθεση του μητρικού γάλακτος. Επομένως, η χρήση των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών δεν πρέπει γενικά να συνιστάται μέχρι η γαλουχούσα μητέρα να απογαλακτίσει πλήρως το παιδί της. Μικρές ποσότητες των αντισυλληπτικών στεροειδών και/ή των μεταβολιτών τους μπορεί να απεκκρίνονται με το γάλα κατά τη χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών. Οι ποσότητες αυτές μπορεί να έχουν επίδραση στο παιδί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του Yasminelle®:

Ο παρακάτω πίνακας αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σύμφωνα με το οργανικό σύστημα κατά MedDRA (MedDRA SOCs). Οι συχνότητες είναι βασισμένες σε δεδομένα κλινικών μελετών.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων			Μη γνωστές
	Συχνές ≥1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση Έρπης απλός		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αλλεργική αντίδραση	Άσθμα	Επιδείνωση συμπτωμάτων κληρονομικού και επίκτητου αγγειοιδήματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αυξημένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συναισθηματική αστάθεια	Κατάθλιψη Νευρική Διαταραχή ύπνου		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία Τίλιγγος		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Βαρηκοΐα	
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτική διαταραχή		
Καρδιακές διαταραχές		Έκτακτες συστολές Ταχυκαρδία		

Αγγειακές διαταραχές		Πνευμονική εμβολή Υπέρταση Υπόταση Ημικρανία Κιρσοί	Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) Αρτηριακή θρομβοεμβολή (ΑΘΕ)	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θωρακικού και του μεσοθωράκιου		Φαρυγγίτιδα		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος	Ναυτία Έμετος Γαστρεντερίτιδα Διάρροια Δυσκοιλιότητα Γαστρεντερική διαταραχή		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή	Αγγειοοίδημα Αλωπεκία Έκζεμα Κνησμός Εξάνθημα Ξηροδερμία Σμηγματόρροια Διαταραχή του δέρματος	Οζώδες ερύθημα Πολύμορφο ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αυχέναλγία Άλγος σε κάποιο άκρο Μυϊκές κράμπες		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κυστίτιδα		

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μαστοδυνία Διόγκωση μαστού Ευαισθησία μαστού Δυσμηνόρροια Μητρορραγία	Νεόπλασμα μαστού Ινοκυστική νόσος μαστού Γαλακτόρροια Κύστη ωοθήκης Εξάψεις Διαταραχές εμμηνορρυσίας Αμηνόρροια Μηνορραγία Κολπική καντιντίαση Κολπίτιδα Έκκριση γεννητικών οργάνων Αιδιοκολπική διαταραχή Κολπική ξηρότητα Άλγος πυέλου Εξέταση κατά Παπανικολάου (Pap test) με ύποπτη διάγνωση Μειωμένη libido		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα Εξασθένηση Άλγος Υπερβολική δίψα Αυξημένη εφίδρωση		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση βάρους	Απώλεια βάρους		

Χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης, των συνωνύμων της και των σχετικών καταστάσεων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε γυναίκες που χρησιμοποιούν CHCs έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος αρτηριακών και φλεβικών θρομβωτικών και θρομβοεμβολικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων, φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, τα οποία εξετάζονται αναλυτικότερα στην παράγραφο 4.4.

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», έχουν αναφερθεί σε χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών:

- φλεβικές θρομβοεμβολικές διαταραχές
- αρτηριακές θρομβοεμβολικές διαταραχές
- υπέρταση
- ηπατικοί όγκοι
- εμφάνιση ή επιδείνωση καταστάσεων, για τις οποίες δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτισή τους με τη χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών: νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, επιληψία, μύωμα της μήτρας, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, έρπης κυήσεως, χορεία του Sydenham, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χολοστατικός ίκτερος
- χλόασμα
- οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή των συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών έως ότου οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Η συχνότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι πολύ ελαφρά αυξημένη στους χρήστες συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός είναι μικρός σε σχέση με το συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Δεν είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση με τη χρήση συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4.

Αλληλεπιδράσεις

Αιμορραγία εκ διαφυγής και/ή αποτυχία αντισύλληψης μπορεί να προκύψουν από αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμάκων (επαγωγείς ενζύμων) με τα από στόματος αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει, προς το παρόν, καμία εμπειρία για υπερδοσολογία με Yasminelle®. Με βάση τη γενική εμπειρία με τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά, τα συμπτώματα που μπορεί, ενδεχομένως, να εμφανιστούν σε αυτή την περίπτωση είναι: ναυτία, έμετος και αιμορραγία εκ διακοπής. Η αιμορραγία εκ διακοπής μπορεί να εμφανιστεί σε κορίτσια ακόμη και πριν την εμμηναρχή, εάν πάρουν κατά λάθος το φαρμακευτικό προϊόν. Δεν υπάρχουν αντιδότα και η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία (ATC): Προγεσταγόνα και οιστρογόνα, σταθεροί συνδυασμοί

Κωδικός ATC: G03AA12

Δείκτης Pearl για αποτυχία της μεθόδου: 0,11 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95 %: 0,60).

Γενικός δείκτης Pearl (αποτυχία μεθόδου + αποτυχία ασθενούς): 0,31 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95 %: 0,91).

Η αντισυλληπτική δράση του Yasminelle® βασίζεται στην αλληλεπίδραση διάφορων παραγόντων, οι πιο σημαντικοί από τους οποίους φαίνεται να είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι μεταβολές στο ενδομήτριο.

Το Yasminelle® είναι ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό που περιέχει αιθινλοιστραδιόλη και το προγεστερινοειδές δροσπιρενόνη. Σε θεραπευτική δόση, η δροσπιρενόνη έχει επίσης αντιανδρογονικές και ήπιες αντιαλατοκορτικοειδείς ιδιότητες. Δεν έχει οιστρογονική, γλυκοκορτικοειδή και αντιγλυκοκορτικοειδή δράση. Αυτό δίνει στη δροσπιρενόνη ένα φαρμακολογικό προφίλ που μοιάζει πολύ με της φυσικής ορμόνης προγεστερόνη.

Υπάρχουν ενδείξεις από κλινικές μελέτες ότι οι ήπιες αντιαλατοκορτικοειδείς ιδιότητες του Yasminelle® έχουν ως αποτέλεσμα μια ήπια αντιαλατοκορτικοειδή επίδραση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Δροσπιρενόνη

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η δροσπιρενόνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Μετά από εφάπαξ χορήγηση επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα της δραστικής ουσίας στον ορό, περίπου 38 ng/ml, σε περίπου 1-2 ώρες μετά τη λήψη. Η βιοδιαθεσιμότητα της δροσπιρενόνης είναι μεταξύ 76 και 85%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της δροσπιρενόνης.

Κατανομή

Μετά από χορήγηση από το στόμα, τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό μειώνονται με τελικό χρόνο ημιζωής 31 ωρών. Η δροσπιρενόνη δεσμεύεται με τη λευκωματίνη του ορού και δεν δεσμεύεται με τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) ή τη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBG). Μόνο το 3-5 % της ολικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στον ορό είναι παρόν ως ελεύθερο στεροειδές. Η αύξηση της SHBG που προκαλείται από την

αιθινυλοιστραδιόλη δεν επηρεάζει τη δέσμευση της δροσπιρενόνης με τις πρωτεΐνες του ορού. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής της δροσπιρενόνης είναι $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από στόματος χορήγηση, η δροσπιρενόνη μεταβολίζεται εκτενώς. Οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η όξινη μορφή της δροσπιρενόνης, που παράγεται από το άνοιγμα του δακτυλίου της λακτόνης, και η 3-θεική 4,5-διωδρο-δροσπιρενόνη που σχηματίζεται με αναγωγή και επακόλουθη θείωση. Η δροσπιρενόνη υπόκειται επίσης σε οξειδωτικό μεταβολισμό που καταλύεται από το CYP3A4.

In vitro, η δροσπιρενόνη είναι ικανή να αναστείλει ασθενώς έως μετρίως τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4.

Αποβολή

Ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης της δροσπιρενόνης στον ορό είναι $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Η δροσπιρενόνη απεκκρίνεται μόνο σε ελάχιστες ποσότητες σε αμετάβλητη μορφή. Οι μεταβολίτες της δροσπιρενόνης απεκκρίνονται με τα κόπρανα και τα ούρα, με λόγο απέκκρισης περίπου 1,2 έως 1,4. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης των μεταβολιτών με τα ούρα και τα κόπρανα είναι περίπου 40 ώρες.

Συνθήκες Σταθεροποιημένης Κατάστασης

Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου αγωγής, οι μέγιστες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της δροσπιρενόνης στον ορό, που είναι περίπου 70 ng/ml, επιτυγχάνονται μετά από περίπου 8 ημέρες αγωγής. Τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό συσσωρεύτηκαν με συντελεστή περίπου 3, ως συνέπεια του λόγου του τελικού χρόνου ημιζωής και του μεσοδιαστήματος των δόσεων.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης CL_{cr} , 50-80 ml/min) ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των γυναικών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό ήταν κατά μέσο όρο 37% υψηλότερα στις γυναίκες με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} , 30-50 ml/min), σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η θεραπεία με δροσπιρενόνη έγινε καλά ανεκτή και από τις γυναίκες με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η θεραπεία με δροσπιρενόνη δεν έδειξε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση του καλίου στον ορό.

Επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, σε εθελόντριες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε μείωση περίπου 50 % στην από στόματος κάθαρση (CL/F), σε σύγκριση με εκείνες που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μείωση που παρατηρήθηκε στην κάθαρση της δροσπιρενόνης, σε εθελόντριες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, δεν μεταφράστηκε σε κάποια εμφανή διαφορά όσον αφορά στη συγκέντρωση του καλίου στον ορό. Ακόμη και σε παρουσία διαβήτη και συγχωρηγούμενης θεραπείας με σπειρονολακτόνη (δύο παράγοντες που μπορούν να προδιαθέσουν την ασθενή σε υπερκαλιαιμία), δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό πέραν του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Συμπεραίνεται ότι η δροσπιρενόνη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B).

Ομάδες διαφορετικής εθνικότητας

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική της δροσπιρενόνης ή της αιθινυλοιστραδιόλης μεταξύ Γιαπωνέζων και Καυκασιανών γυναικών.

- Αιθινυλοιστραδιόλη

Απορρόφηση

Η αιθινυλοιστραδιόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό περίπου 33 pg/ml επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών μετά από εφάπαξ χορήγηση από στόματος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 60 %, ως αποτέλεσμα προσυστηματικής σύζευξης και μεταβολισμού πρώτης διόδου. Περίπου στο 25 % των υπό μελέτη ασθενών, η ταυτόχρονη λήψη τροφής μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της αιθινυλοιστραδιόλης, ενώ στις υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή.

Κατανομή

Τα επίπεδα της αιθινυλοιστραδιόλης στον ορό μειώνονται σε δύο φάσεις, όπου η τελική φάση διάθεσης χαρακτηρίζεται από χρόνο ημιζωής περίπου 24 ωρών. Η αιθινυλοιστραδιόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό, αλλά μη ειδικά, στη λευκωματίνη του ορού (περίπου 98,5 %) και προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της SHBG και της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBG) στον ορό. Έχει προσδιοριστεί φαινόμενος όγκος κατανομής περίπου 5 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η αιθινυλοιστραδιόλη υπόκειται σε σημαντικό πρώτης διόδου εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό. Η αιθινυλοιστραδιόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης αλλά σχηματίζεται μία μεγάλη ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών, και αυτοί είναι παρόντες ως ελεύθεροι μεταβολίτες και ως συζευγμένοι με γλυκουρονίδια και θειικό άλας. Το ποσοστό της μεταβολικής κάθαρσης της αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 5 ml/min/kg.

In vitro, η αιθινυλοιστραδιόλη είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας του CYP2C19, CYP1A1 και CYP1A2, καθώς και ένας βασιζόμενος στον μηχανισμό αναστολέας των CYP3A4/5, CYP2C8 και CYP2J2.

Αποβολή

Η αιθινυλοιστραδιόλη δεν απεκκρίνεται σε αμετάβλητη μορφή σε σημαντική ποσότητα. Οι μεταβολίτες της αιθινυλοιστραδιόλης απεκκρίνονται με τα ούρα και τη χολή σε λόγο 4:6. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης των μεταβολιτών είναι περίπου 1 ημέρα.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Οι συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του κύκλου αγωγής και τα επίπεδα της αιθινυλοιστραδιόλης στον ορό συσσωρεύονται με συντελεστή περίπου 2,0 έως 2,3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειραματόζωα, οι επιδράσεις της δροσπιρενόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν σχέση με την αναγνωρισμένη φαρμακολογική δράση. Συγκεκριμένα, μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή ανέδειξαν εμβρυοτοξική δράση σε ζώα, η οποία θεωρείται ειδική για τα συγκεκριμένα είδη. Όταν χορηγήθηκαν δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν εκείνες που λαμβάνουν οι χρήστες του Yasminelle®, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη διαφοροποίηση του φύλου, σε έμβρυα επίμυων, αλλά όχι σε πιθήκους. Μελέτες εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η αιθινυλοιστραδιόλη και η δροσπιρενόνη έχουν τη δυνατότητα να ενέχουν κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον (βλ. Παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης .

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής συσκευασία κυψέλης από PVC/αργίλιο.

- Μεγέθη συσκευασίας

21 δισκία

3 x 21 δισκία

6 x 21 δισκία

13 x 21 δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ABEE

Αγησιλάου 6-8

15123 Μαρούσι, Αττική, Ελλάδα

Τηλ. 0030 210 6187500

YASMINELLE - οδηγίες από THERAPIA.GR

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 4022/21-1-2016

ΚΥΠΡΟΣ: 20125

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιουνίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιανουαρίου 2016 (επ' αόριστον)

ΚΥΠΡΟΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Σεπτεμβρίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 05/2023

Κύπρος:

YASMINELLE - οδηγίες από THERAPIA.GR