

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 7(5) που αφορά το Laurina και σχετικές ονομασίες. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά τα τρέχοντα κείμενα.

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Όνομασία του προϊόντος>, επικαλυμμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το <Όνομασία του προϊόντος> είναι ένα τριφασικό αντισυλληπτικό χάπι.

- Κάθε κίτρινο δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.050 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.035 mg
- Κάθε κόκκινο δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.100 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.030 mg
- Κάθε λευκό δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.150 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.030 mg

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα και έχουν διάμετρο 5mm. Φέρουν τις ενδείξεις VR4 (κίτρινα δισκία) ή VR2 (κόκκινα δισκία) ή TR5 (λευκά δισκία) στη μία πλευρά και Organon και ένα αστέρι στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη

4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

Πώς λαμβάνεται το <Όνομασία του προϊόντος>

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τη βοήθεια κάποιου υγρού, καθημερινά και την ίδια περίπου ώρα, με τον τρόπο που υποδεικνύεται στην συσκευασία. Με τον τρόπο αυτό λαμβάνεται ένα δισκίο επί 21 συνεχείς ημέρες, ξεκινώντας με τα κίτρινα δισκία για 7 ημέρες, συνεχίζοντας με τα κόκκινα δισκία για 7 ημέρες και τελειώνοντας με τα λευκά δισκία για 7 ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία αρχίζει αφού περάσει διάστημα 7 ημερών χωρίς την λήψη δισκίου. Στο διάστημα αυτό συνήθως εμφανίζεται αιμορραγία από διακοπή. Η αιμορραγία εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά 2-3 ημέρες από την λήψη του τελευταίου δισκίου και μπορεί να μην έχει σταματήσει όταν αρχίσει να χρησιμοποιείται νέα συσκευασία.

Πώς αρχίζει η λήψη του <Όνομασία του προϊόντος>

Επί μη χρήσης ορμονικής αντισύλληψης [τον προηγούμενο μήνα]

Η λήψη των δισκίων αρχίζει την πρώτη ημέρα του φυσικού έμμηνου κύκλου (δηλ. την πρώτη ημέρα της εμμηνορροσίας). Η έναρξη λήψης του δισκίου μπορεί να γίνει επίσης και κατά την δεύτερη ως και πέμπτη ημέρα από την εμφάνιση της εμμηνορροσίας αλλά στην περίπτωση αυτή απαιτείται να ληφθούν πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (μέθοδος φραγμού) για διάστημα 7 ημερών από την έναρξη λήψης του δισκίου.

Επί αλλαγής από άλλο αντισυλληπτικό συνδυασμό

Η γυναίκα πρέπει να αρχίσει την λήψη του <Όνομασία του προϊόντος> κατά προτίμηση την επόμενη ημέρα από την λήψη του τελευταίου δραστικού δισκίου, του προηγούμενου αντισυλληπτικού αλλά το αργότερο αμέσως μόλις τελειώσει το μεσοδιάστημα που δεν λάμβανε δισκία ή αμέσως μόλις εξαντληθούν τα αδρανή δισκία που περιελάμβανε το παλαιό αντισυλληπτικό.

Επί αλλαγής από άλλο αντισυλληπτικό που περιέχει μόνο προγεστερινοειδές (mini-pill, ένεση, εμφύτευμα)
Στην περίπτωση του mini-pill, η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> οποιαδήποτε ημέρα. Στην περίπτωση εμφυτεύματος μετά την απομάκρυνσή του, ενώ στην περίπτωση ένεσης, κατά την ημέρα στην οποία θα της εχορηγηίτο η επόμενη ένεση. Σε όλες τις περιπτώσεις η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου.

Επί διακοπής κνήσεως πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> αμέσως. Στην περίπτωση αυτή δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα.

Επί διακοπής κνήσεως δεύτερου τριμήνου ή μετά από τοκετό

Για γυναίκες που θηλάζουν βλέπε παράγραφο 4.6

Στην γυναίκα δίδεται η οδηγία να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> από τη ημέρα 21 ως την ημέρα 28 μετά τον τοκετό ή την δεύτερου τριμήνου έκτρωση. Αν αρχίσει αργότερα, η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου. Εν τούτοις αν έχει προηγηθεί επαφή πρέπει να αποκλεισθεί πιθανή εγκυμοσύνη, άλλως η γυναίκα πρέπει να περιμένει την πρώτη περίοδό της.

Επί περιπτώσεων παράληψης δισκίων

Σε περίπτωση που παρήλθαν **λιγότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, δεν υπάρχει ελάττωση της αντισυλληπτικής προστασίας. Η γυναίκα πρέπει να πάρει το ξεχασμένο δισκίο μόλις το θυμηθεί και να συνεχίσει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά.

Σε περίπτωση που παρήλθαν **περισσότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, η αντισυλληπτική προστασία μπορεί να μειωθεί. Στην περίπτωση αυτή, οι οδηγίες που δίδονται βασίζονται στους επόμενους δύο κανόνες:

1. Η λήψη των δισκίων δεν πρέπει ποτέ να διακόπτεται για περισσότερο από 7 ημέρες.
2. Απαιτούνται 7 ημέρες συνεχόμενης λήψης του δισκίου ώστε να επιτευχθεί επαρκής καταστολή του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες.

Σύμφωνα με τους κανόνες αυτούς μπορεί να δοθούν οι ακόλουθες οδηγίες στην καθημερινή πρακτική:

• Εβδομάδα 1 (κίτρινα δισκία)

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Απαιτείται λήψη πρόσθετων αντισυλληπτικών μέτρων (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις επόμενες 7 ημέρες. Αν έχει προηγηθεί επαφή τις προηγούμενες 7 ημέρες πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Όσο περισσότερα δισκία παραλήφθηκαν και όσο κοντύτερα αυτό συνέβη με το διάστημα στο οποίο δεν λαμβάνονται δισκία, τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος εγκυμοσύνης.

• Εβδομάδα 2 (κόκκινα δισκία)

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου τα δισκία λαμβάνονταν κανονικά, δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα. Αν δε συνέβη αυτό ή παραλήφθηκαν περισσότερα του ενός δισκία, απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

• Εβδομάδα 3 (λευκά δισκία)

Η μείωση της αντισυλληπτικής προστασίας είναι πολύ πιθανή καθώς πρόκειται να ακολουθήσει το διάστημα που δε θα λαμβάνονται αντισυλληπτικά δισκία. Εν τούτοις, με ρύθμιση του τρόπου λήψης των δισκίων, είναι δυνατή η διατήρηση της αντισυλληπτικής προστασίας. Ακολουθώντας μια από τις ακόλουθες δύο μεθόδους, δεν θα απαιτηθούν επιπρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα, με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου όλα τα δισκία ελήφθησαν κανονικά. Αν δε συνέβη αυτό, η γυναίκα πρέπει να ακολουθήσει μια από τις ακόλουθες μεθόδους και να λάβει επίσης πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

1. Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Μόλις τελειώσει η τρέχουσα συσκευασία, χρησιμοποιείται η επόμενη συσκευασία χωρίς ενδιάμεσο διάστημα ελεύθερο δισκίων. Στην περίπτωση αυτή η γυναίκα δεν θα έχει αιμορραγία από διακοπή μέχρι να τελειώσει και η δεύτερη συσκευασία αλλά μπορεί να εμφανισθούν κηλιδώσεις ή ενδιάμεση αιμορραγία κατά τη λήψη των δισκίων.
2. Στη γυναίκα επίσης μπορεί να δοθεί συμβουλή να διακόψει την λήψη των δισκίων. Αφήνει διάστημα 7 ημερών χωρίς να χρησιμοποιήσει το δισκίο (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ξεχάστηκε η λήψη του δισκίου) και στη συνέχεια αρχίζει νέα συσκευασία.

Αν παρελήφθη η λήψη δισκίων και δεν εμφανίσθηκε αιμορραγία από διακοπή κατά την διάρκεια του πρώτου κανονικού διαστήματος ελεύθερου δισκίων, εξετάζεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

Επί περιπτώσεων εμέτου

Αν εμφανισθεί εμετός σε 3-4 ώρες από την λήψη του δισκίου, υπάρχει πιθανότητα ατελούς απορρόφησης του. Στην περίπτωση αυτή ακολουθούνται οι οδηγίες που δίδονται περί ξεχασμένων δισκίων (βλέπε παραπάνω). Εάν η γυναίκα δεν επιθυμεί να αλλάξει τον κανονικό ρυθμό λήψης των δισκίων, τότε πρέπει να πάρει το/τα πρόσθετο/α δισκίο/α που απαιτούνται από μια άλλη συσκευασία.

Τρόπος μετατόπισης η καθυστέρησης περιόδου

Η καθυστέρηση μιας περιόδου δεν είναι ένδειξη του προϊόντος. Εντούτοις, εάν ειδικές περιστάσεις απαιτούν να καθυστερήσει η περίοδος, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με τα λευκά δισκία μιας νέας συσκευασίας <Ονομασία του προϊόντος>, χωρίς να μεσολαβήσει το ελεύθερο δισκίων διάστημα. Η διάρκεια καθυστέρησης μπορεί να διαρκέσει το μέγιστο έως 7 ημέρες και μέχρι του τέλους της δεύτερης συσκευασίας. Κατά τη διάρκεια επέκτασης του κύκλου, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αιμορραγίες εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος. Μετά το τέλος της δεύτερης πλακέτας, η λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> συνεχίζεται κανονικά αφού περάσει το 7 ημερών ελεύθερο δισκίων διάστημα.

Προκειμένου να μεταταθεί η περίοδος σε μία άλλη ημέρα της εβδομάδος ίδια με κάποιο άλλο σχήμα που είχε συνηθίσει η γυναίκα στο παρελθόν, πρέπει να συντομευτεί το ελεύθερο δισκίων διάστημα για όσες ημέρες είναι επιθυμητό. Όσο συντομότερο είναι το ελεύθερο δισκίων διάστημα που προκύπτει, τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει να μην εμφανισθεί αιμορραγία από διακοπή και να παρατηρηθούν αιμορραγίες εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος κατά την διάρκεια χρήσης της δεύτερης συσκευασίας (όπως στη περίπτωση που επιθυμείται καθυστέρηση μίας περιόδου).

4.3 Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται κάτωθι. Αν οποιαδήποτε από τις καταστάσεις αυτές εμφανιστεί κατά τη διάρκεια χρήσης αντισυλληπτικών από το στόμα, η χρήση τους πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

- Παρουσία ή ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Παρουσία ή ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο) ή πρόδρομες καταστάσεις (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στηθάγχη).
- Γνωστή προδιάθεση για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, όπως η ανθεκτικότητα στην Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C (Activated Protein C, APC), ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.
- Σακχαρώδης διαβήτης με επίπτωση στα αγγεία
- Η παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα κινδύνου ή πολλών τέτοιων για φλεβική ή αρτηριακή νόσο, μπορεί επίσης να αποτελεί αντένδειξη (βλέπε κεφάλαιο ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

- Παρούσα ή παρελθούσα σοβαρή ηπατική νόσος εφόσον οι τιμές που προκύπτουν από εργαστηριακές δοκιμές για τις ηπατικές λειτουργίες δεν έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό.
- Ύπαρξη ή ιστορικό καλοήθους ή κακοήθους όγκου του ήπατος.
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη κακοήθεια των γεννητικών οργάνων ή του μαστού αν αυτή επηρεάζεται από τα στεροειδή του φύλου.
- Υπερπλασία του ενδομητρίου.
- Αδιάγνωστη κοιλιακή αιμορραγία.
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη εγκυμοσύνη.
- Υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του <Ονομασία του προϊόντος> ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Επί παρουσίας των καταστάσεων και των παραγόντων κινδύνου που περιγράφονται κάτωθι, τα οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για κάθε χρήστρια ατομικά. Το αν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα από το στόματος αντισυλληπτικό στις αταστάσεις αυτές, πρέπει να συζητηθεί με την γυναίκα πριν αυτή αποφασίσει να τα χρησιμοποιήσει. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή της πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε κατάστασης ή παράγοντα κινδύνου ενόσω η γυναίκα χρησιμοποιεί από του στόματος αντισυλληπτικά, πρέπει να συμβουλευτεί το γιατρό της. Ο γιατρός πρέπει τότε να αποφασίσει αν η χρήση τους πρέπει να διακοπεί.

1. Κυκλοφορικές διαταραχές

- Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση. Η συχνότητα της ΦΘΕ θεωρείται να είναι 5-10 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη στις γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Ο επιπλέον κίνδυνος της ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος είναι μικρότερος από τον κίνδυνο της ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο οποίος υπολογίζεται σε 60 περιπτώσεις ανά 100.000 εγκυμοσύνες. Η ΦΘΕ είναι θανατηφόρος στο 1-2% των περιπτώσεων.
- Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με αιθινυλοιστραδιόλη, κυρίως σε περιεκτικότητα 30 μg και ένα προγεστερινοειδές όπως η δεσογεστρέλη, έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ σε σχέση με εκείνες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και το προγεστερινοειδές λεβονοργεστρέλη.
- Για τα προϊόντα που περιέχουν 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης σε συνδυασμό με δεσογεστρέλη ή γεστοδένη, σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλη, ο συνολικός σχετικός κίνδυνος για ΦΘΕ υπολογίζεται να κυμαίνεται μεταξύ 1,5 και 2,0. Η συχνότητα της ΦΘΕ για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με λεβονοργεστρέλη και λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 20 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Για το <Ονομασία του προϊόντος> η συχνότητα είναι περίπου 30-40 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης, δηλαδή 10-20 επιπλέον περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Η επίδραση στον σχετικό κίνδυνο για τον αριθμό των επιπρόσθετων περιπτώσεων είναι μεγαλύτερη κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, όπου ο κίνδυνος για ΦΘΕ για όλα τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι ο μεγαλύτερος.
- Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής αυξάνει με :
- Αυξανόμενη την ηλικία
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλαδή, φλεβική θρομβοεμβολή στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε ορμονικό αντισυλληπτικό .

- Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m²).
- Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, ή σοβαρό τραύμα. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών (σε περίπτωση προσχεδιασμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν) και η μη χρησιμοποίησή τους πριν περάσουν δύο εβδομάδες πλήρους επανακινητοποίησης.
- Πιθανώς επίσης με επί πολλής θρομβοφλεβίτιδα και κισσούς. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον πιθανό ρόλο αυτών των καταστάσεων στην αιτιολογία της φλεβικής θρομβοεμβολής.
- Η χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών γενικά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή εγκεφαλικού επεισοδίου, κίνδυνος που σημαντικά επηρεάζεται από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, υψηλή αρτηριακή πίεση και ηλικία) (βλέπετε επίσης κάτωθι). Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίζονται σπάνια. Δεν έχει μελετηθεί πώς το <Όνομασία του προϊόντος> μεταβάλλει τον κίνδυνο για ΟΕΜ.
- Ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών αυξάνει με :
- Αυξανόμενη την ηλικία
- Κάπνισμα (σε γυναίκες που καπνίζουν πολύ και αυξανόμενης της ηλικίας, ο κίνδυνος επιπλέον αυξάνει και ειδικά σε γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών)
- Δυσλιποπρωτεϊναιμία
- Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m²).
- Υπέρταση
- Βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς
- Κολπική μαρμαρυγή
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλαδή, αρτηριακή θρόμβωση στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε ορμονικό αντισυλληπτικό.
- Εξαιρετικά σπάνια, έχει αναφερθεί εμφάνιση θρόμβωσης σε άλλα αγγεία π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες, σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν υπάρχει σύγκλιση απόψεων εάν η εμφάνιση αυτών των φαινομένων σχετίζεται με τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Συμπτώματα φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης περιλαμβάνουν: πόνο σε ένα από τα κάτω άκρα και /ή οίδημα, αιφνίδιο έντονο πόνο στο στέρνο που επεκτείνεται ή όχι στον αριστερό βραχίονα, ξαφνική δύσπνοια, ξαφνική έναρξη βήχα, ασυνήθιστο σοβαρό και παρατεταμένο πονοκέφαλο, ξαφνική μερική ή πλήρη απώλεια της όρασης ή διπλωπία, διαταραχές της ομιλίας ή αφασία, ίλιγγο, λιποθυμία με ή χωρίς εστιακές επιληπτικές κρίσεις, αδυναμία ή πολύ εξεσημασμένο ξαφνικό μούδιασμα που επηρεάζει τη μια πλευρά ή το ένα μέρος του σώματος, κινητικές διαταραχές, οξεία κοιλία.
- Άλλες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το κυκλοφορικό περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και την δρεπανοκυττάρωση.
- Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής σε επιλόχειες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. (Για πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό βλέπε παράγραφο 4.6).
- Αύξηση της συχνότητας ή έντασής της ημικρανίας, κατά τη λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου και μπορεί να είναι λόγος για άμεση διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Βιοχημικοί παράγοντες ενδεικτικοί κληρονομικής ή επίκτητης προδιάθεσης για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνουν: ανοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), υπερομοκυστεϊναιμία, έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικά λύκου).
- Όταν εξετάζεται ο λόγος κινδύνου / όφελος από τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών, ο ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του, ότι επαρκής θεραπεία μιας υφιστάμενης κατάστασης που ενοχοποιείται για θρόμβωση, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της

θρόμβωσης και ότι ο κίνδυνος ο σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη είναι υψηλότερος με αυτόν που σχετίζεται με την χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών.

2. Όγκοι

- Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες, έχει βρεθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες που ελάμβαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά έρχονται σε διένεξη με το ότι μπορεί να σχετίζονται με συνυπάρχοντες παράγοντες όπως η σεξουαλική συμπεριφορά ή τα κονδυλώματα στον άνθρωπο (HPV).
- Σε μετανάλυση 54 επιδημιολογικών μελετών, αναφέρεται ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR = 1.24) ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Η αύξηση του κινδύνου αυτού εξαφανίζεται σε διάστημα 10 ετών μετά την διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών είναι μικρός σε σχέση με τον ολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες αυτές δεν παρέχουν απόδειξη αιτιολογικής σχέσης. Η παρατηρούμενη αύξηση εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλεται σε έγκαιρη διάγνωση στις χρήστριες των από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές δράσεις των αντισυλληπτικών ή στο συνδυασμό και των δύο. Όταν γίνεται διάγνωση καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών, αυτός είναι συνήθως λιγότερο κλινικά προχωρημένος από ότι καρκίνος που διαγιγνώσκεται σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικά .
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, καλοήθεις όγκοι του ήπατος και ακόμα σπανιότερα κακοήθεις έχουν αναφερθεί σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, οι όγκοι αυτοί έχουν οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Πρέπει να εξετάζεται η ύπαρξη ηπατικού όγκου στη διαφορική διάγνωση όταν γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά εμφανίζουν πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιάς, μεγέθυνση του ήπατος ή σημεία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας.

3. Άλλες καταστάσεις

- Γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαιμία ή οικογενειακό ιστορικό σε αυτή, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας όταν χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά .
- Αν και μικρή αύξηση της πίεσης του αίματος έχει αναφερθεί σε γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά, κλινική συσχέτιση βρέθηκε πολύ σπάνια. Σχέση μεταξύ κλινικής υπέρτασης και λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών δεν έχει εδραιωθεί. Εντούτοις εάν εμφανιστεί σημαντική υπέρταση που επιμένει κατά τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, είναι ορθό ο ιατρός να συστήσει διακοπή της λήψης τους και να θεραπεύσει την υπέρταση. Όπου θεωρείται σωστό, η χρήση αντισυλληπτικών μπορεί να ξαναρχίσει εάν η πίεση του αίματος επιστρέψει στις κανονικές τιμές με την βοήθεια αντιυπερτασικής θεραπείας .
- Έχει αναφερθεί ότι οι ακόλουθες καταστάσεις επιδεινώνονται τόσο από την εγκυμοσύνη όσο και από την χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών αλλά απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν είναι τεκμηριωμένη. Οι καταστάσεις αυτές είναι : ίκτερος και /ή κνησμός που σχετίζεται με την χολόσταση ,σχηματισμός πέτρας της χολής, πορφυρία, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης των γεννητικών οργάνων και ωτοσκλήρυνση σχετιζόμενη με την απώλεια ακοής.
- Οξείες ή χρόνιες διαταραχές των ηπατικών λειτουργιών μπορεί να απαιτούν διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών, μέχρι οι δείκτες των λειτουργιών να επιστρέψουν στο φυσιολογικό. Επανεμφάνιση χολοστατικού ίκτερου ο οποίος εμφανίστηκε κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης ή κατά τη χρήση ορμονών του φύλου απαιτεί διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών .

- Αν και τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν δράση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχει λόγος τροποποίησης των δόσεων ινσουλίνης σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Εντούτοις διαβητικές γυναίκες πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση όταν λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά .
- Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα έχει συσχετιστεί με την λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Χλόασμα παρατηρείται σποραδικά, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλόασματος της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με τάση για χλόασμα θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή την υπερϊώδη ακτινοβολία για όσο χρονικό διάστημα παίρνουν ένα τέτοιο ιδιοσκεύασμα.

Όλες αυτές οι πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν συνταγογραφείται αυτό το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό. Όταν συζητείται η επιλογή αντισυλληπτικής μεθόδου, όλες οι ως άνω πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη.

Ιατρικές εξετάσεις/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη του <Ονομασία του προϊόντος> πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου οικογενειακού ιστορικού) και πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη. Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και πρέπει να διενεργείται ιατρική εξέταση με γνώμονα τις αντενδείξεις (παράγραφος 4.3) και τις προειδοποιήσεις (παράγραφος 4.4). Η γυναίκα πρέπει επίσης να συμβουλευτεί να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης και να ακολουθεί τις συμβουλές που δίδονται. Η συχνότητα και η φύση των περαιτέρω περιοδικών ελέγχων πρέπει να βασίζεται στην καθιερωμένη κλινική πρακτική και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά .

Οι γυναίκες πρέπει να πληροφορούνται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από το AIDS και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους.

Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί στη περίπτωση μη κανονικής λήψης των δισκίων (παράγραφος 4.2), εμέτου (παράγραφος 4.2) ή συνοδού θεραπείας (παράγραφος 4.5).

Μειωμένος έλεγχος του κύκλου

Με όλα τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι πιθανόν να εμφανιστούν ακανόνιστες αιμορραγίες (κηλίδες αίματος ή αιμορραγίες εκ διαφυγής), ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της χρήσης τους. Ως εκ τούτου η αξιολόγηση των ακανόνιστων αιμορραγιών έχει σημασία μετά από διάστημα προσαρμογής περίπου 3 κύκλων.

Εάν οι ανωμαλίες του κύκλου επιμένουν ή εμφανίστηκαν ενώ προηγουμένως υπήρχαν κανονικοί κύκλοι, τότε οι μη ορμονικές αιτίες πρέπει να ληφθούν υπόψιν και να ληφθούν επαρκή διαγνωστικά μέτρα ώστε να αποκλειστεί πιθανότητα εγκυμοσύνης ή κακοήθειας. Για την διάγνωση ίσως χρειαστεί να γίνει απόξεση.

Σε μερικές γυναίκες είναι δυνατόν να μην εμφανιστεί αιμορραγία από διακοπή κατά τη διάρκεια του ελεύθερου δισκίων διαστήματος. Εάν το προϊόν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανη η εμφάνιση εγκυμοσύνης. Εντούτοις εάν τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν έχουν ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες πριν την παράλειψη της πρώτης αιμορραγίας από διακοπή ή αν δεν έχουν εμφανιστεί δύο συνεχόμενες αιμορραγίες από διακοπή τότε πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν συνεχιστεί η λήψη των αντισυλληπτικών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που προκαλούν αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου, μπορεί να έχουν σαν συνέπεια αιμορραγίες εκ διαφυγής και αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής. Αυτό

συμβαίνει με τις υδαντοΐνες, τα βαρβιτουρικά, την πριμιδόνη, την καρβαμαζεπίνη και την ριφαμπικίνη. Η οξυκαρβαζεπίνη, η τοπιραμάτη, η φελιπαμίδη, η ριτοναβίρη και η γκριζεοφουλβίνη πιθανολογείται ότι ευθύνονται για τα ίδια αποτελέσματα επίσης. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης βασίζεται στις επαγωγικές δράσεις των φαρμάκων αυτών στα ηπατικά ένζυμα. Η μέγιστη ηπατική επαγωγή που προκαλούν τα φάρμακα αυτά δεν εμφανίζεται πριν από 2-3 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησής τους αλλά στη συνέχεια επιμένει για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή τους.

Αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής έχει αναφερθεί επίσης όταν συγχορηγούνται αντιβιοτικά όπως η αμπικιλίνη και η τετρακυκλίνη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης σε αυτή την περίπτωση δεν έχει διευκρινιστεί.

Γυναίκες που για σύντομο χρονικό διάστημα λαμβάνουν κάποια ή κάποιο από τα φάρμακα που περιγράφηκαν ανωτέρω, πρέπει προσωρινά να χρησιμοποιούν επιπροσθέτως μία μέθοδο φραγμού, δηλαδή καθόσον διάστημα λαμβάνουν τη συνοδό θεραπεία και για 7 επιπλέον ημέρες μετά τη διακοπή της. Γυναίκες που θεραπεύονται με ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιούν και μέθοδο φραγμού ενόσω θεραπεύονται με αυτή και για 28 ακόμα ημέρες μετά τη διακοπή της. Εάν η συνοδός θεραπεία συνεχίζεται και μετά το τέλος της τρέχουσας συσκευασίας του αντισυλληπτικού, η επόμενη συσκευασία του πρέπει να αρχίσει χωρίς να μεσολαβήσει ελεύθερο δισκίων διάστημα.

Σε γυναίκες που βρίσκονται υπό μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα, οι ειδικοί συνιστούν αντισυλληπτικά με αυξημένη περιεκτικότητα σε στεροειδή. Εάν η χρήση αυτών των αντισυλληπτικών δεν είναι επιθυμητή ή είναι μη ικανοποιητική ή αναξιόπιστη, π.χ. στη περίπτωση ακανόνιστων αιμορραγιών, συνιστάται εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδος.

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum* (Υπερικό / βαλσαμόχορτο / *St. John's wort*) δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με από του στόματος αντισυλληπτικά διότι αυτό μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια μέρους της αντισυλληπτικής δράσης. Έχουν αναφερθεί αιμορραγίες εκ διαφυγής και ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες. Αυτό συμβαίνει διότι το *Hypericum perforatum* αυξάνει την επαγωγική δράση των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο. Η επαγωγική δράση μπορεί να παραμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον τερματισμό της θεραπείας με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Η χρήση των αντισυλληπτικών στεροειδών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών δοκιμών που περιλαμβάνουν τις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, των νεφρικών λειτουργιών, των επιπέδων στο πλάσμα των δεσμευτικών πρωτεϊνών π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοειδή και τα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων και τις παραμέτρους πήξης του αίματος και ινωδόλυσης. Γενικώς οι μεταβολές που παρατηρούνται παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

4.6 Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει κινδύνους για τα παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες που χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντισυλληπτικά πριν την εγκυμοσύνη ούτε τερατογενετικές επιδράσεις σε γυναίκες που χρησιμοποίησαν από λάθος αντισυλληπτικά κατά τα πρώτα στάδια της κύησης.

Ο θηλασμός μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τα από του στόματος αντισυλληπτικά καθώς μπορεί να μειωθεί η ποσότητα και η σύσταση του γάλακτος και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η λήψη τους μέχρι να απογαλακτισθεί τελείως το παιδί. Μικρή ποσότητα των στεροειδών που περιέχονται στα αντισυλληπτικά ή οι μεταβολίτες τους, μπορεί να εκκριθούν στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις μη αντιστρεπτής δράσης στην υγεία του παιδιού.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή για όλες τις γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό. Για πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στους κινδύνους μεταξύ των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών και για άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, βλέπετε παράγραφο 4.4.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε χρήστριες των από του στόματος αντισυλληπτικών:

Μαστός :	τάση των μαστών, πόνος, γαλακτόρροια
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα :	πονοκέφαλος, ημικρανία, αλλαγές της λίμπιντο, καταθλιπτική διάθεση
Μάτια :	δυσανεξία στη εφαρμογή φακών επαφής
Γαστρεντερική οδός :	ναυτία, έμετος
Ουρογεννητικό :	αλλαγές κοιλιακών εκκρίσεων
Δέρμα :	διάφορες διαταραχές στο δέρμα (π.χ. οζώδες ερύθημα, πολυμορφικό ερύθημα, φωτοευαισθησία, εξάνθημα)
Άλλες :	κατακράτηση υγρών, αλλαγή σωματικού βάρους, αντίδραση υπερευαισθησίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν αναφορές σοβαρών τοξικών επιδράσεων σε περίπτωση υπερδοσολόγησης.

Συμπτώματα τα οποία μπορεί να εμφανιστούν στη περίπτωση αυτή είναι: ναυτία, έμετος και σε νεαρά κορίτσια ελαφρά κοιλιακή αιμορραγία. Δεν υπάρχουν αντίδοτα και η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική.

Επιπλέον στις ασθενείς, δίνεται οδηγία να απευθύνονται στο Κέντρο Δηλητηριάσεων Αθηνών τηλ.: 7793.777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ταξινόμηση κατά ATC είναι G03AB05.

Η αντισυλληπτική δράση των από του στόματος δισκίων βασίζεται στην αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων εκ των οποίων οι πλέον σημαντικοί είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι αλλαγές των τραχηλικών εκκρίσεων. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά εκτός της κύριας δράσης τους, έχουν πολλές ευνοϊκές ιδιότητες, οι οποίες σε συνδυασμό με τις αρνητικές ιδιότητές τους (βλέπε προειδοποιήσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες), πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν πριν επιλεγθεί η μέθοδος ελέγχου των γεννήσεων. Ο κύκλος είναι περισσότερο κανονικός και η περίοδος είναι συχνά λιγότερο επώδυνη και με λιγότερο αίμα. Το τελευταίο μπορεί να μειώσει τη πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας. Εκτός από αυτό, με τα υψηλότερης περιεκτικότητας σε ορμόνες από του στόματος αντισυλληπτικά (50 μg αιθινυλοιστραδιόλης), υπάρχει ένδειξη μειωμένου κινδύνου ινοκυστικών όγκων του στήθους, κύστεων των ωοθηκών, πυελικών φλεγμονών, έκτοπων κυήσεων και καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Αν αυτό ισχύει και για τα χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικά παραμένει να επιβεβαιωθεί.

Στις κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι το <Όνομασία του προϊόντος> μειώνει σημαντικά τα ανδρογονικά παράγωγα 3-α ανδροστενεδιόλ-γλυκουρονίδιο, ανδροστενεδιόνη, θεϊκή-διϋδροεπιανδροστερόνη και ελεύθερη τεστοστερόνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεσογεστρέλη (DSG)

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση της DSG αυτή απορροφάται γρήγορα και ολικά και μετατρέπεται σε etonogestrel. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μετά 1.5 ώρα και ανέρχονται περίπου σε 2ng/ml. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 62-81%.

Κατανομή

Η etonogestrel δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως SHBG και αλβουμίνη. Μόνο 2-4% της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπάρχει σαν ελεύθερο στεροειδές, ενώ 40-70% είναι δεσμευμένο από την SHBG. Η προκαλούμενη από την αιθινυλοιστραδιόλη αύξηση της SHBG, επηρεάζει την κατανομή στις πρωτεΐνες του πλάσματος προκαλώντας αύξηση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από την SHBG και μείωση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από τις αλβουμίνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της δεσογεστρέλης είναι 1.5 l/kg.

Μεταβολισμός

Η etonogestrel μεταβολίζεται τελείως μέσω των γνωστών μεταβολικών οδών για τα στεροειδή. Ο ρυθμός κάθαρσης εξαιτίας του μεταβολισμού είναι περίπου 2 ml/min/kg. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση από την συγχωρηγούμενη αιθινυλοιστραδιόλη.

Αποβολή

Τα επίπεδα της etonogestrel στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 30 ωρών. Η DSG και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 6 : 4.

Σταθερά επίπεδα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της etonogestrel επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG τα οποία τριπλασιάζονται από την αιθινυλοιστραδιόλη. Μετά από καθημερινή χορήγηση τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό αυξάνονται περίπου 2-3 φορές και φθάνουν σε σταθερά επίπεδα στο δεύτερο μισό του κύκλου.

Ethinylloestradiol (EE)

Απορρόφηση

Η EE όταν χορηγείται από στο στόμα απορροφάται γρήγορα και ολικά. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μέσα σε 1 - 2 ώρες και φθάνουν τα 80 – 100 pg/ml. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της EE, λόγω της σύζευξής της και του μεταβολισμού της κατά την πρώτη δίοδο είναι περίπου 60%.

Κατανομή

Η EE δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό αλλά όχι ειδικά από την αλβουμίνη, σε ποσοστό περίπου 98.5% και προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της SHBG στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι περίπου 5 l/kg.

Μεταβολισμός

Η EE υπόκειται σε σύζευξη στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στο ήπαρ. Η EE αρχικά μεταβολίζεται μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης σχηματίζοντας μία ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών οι οποίοι υπάρχουν τόσο σαν ελεύθεροι μεταβολίτες όσο και συνεξευγμένοι με γλυκουρονίδια και θεϊκά άλατα. Ο ρυθμός κάθαρσης είναι περίπου 5 ml/min/kg.

Αποβολή

Τα επίπεδα της ΕΕ στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 24 ωρών. Μη μεταβολισμένο φάρμακο δεν απεκκρίνεται. Οι μεταβολίτες της ΕΕ αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 4 : 6. Ο χρόνος μισής ζωής της αποβολής των μεταβολιτών είναι περίπου μία ημέρα.

Σταθερά επίπεδα

Σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες οπότε και τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλότερα κατά 30-40% σε σύγκριση με την χορήγηση μίας μόνο δόσης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο όταν χρησιμοποιήθηκαν από του στόματος αντισυλληπτικά σύμφωνα με τις οδηγίες. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες από επανειλημμένες δόσεις τοξικότητας, γενοτοξικότητας, καρκινογενετικής δυνητικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Εν τούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι τα στεροειδή του φύλου μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα έκδοχα που περιέχονται στο <Όνομασία του προϊόντος> είναι :

Κίτρινα δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : ferric oxide yellow (E 172), hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

Κόκκινα δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : ferric oxide red (E 172), hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

Λευκά δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια αποθήκευσης

3 χρόνια.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις στην αποθήκευση

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία πάνω από 30° C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε κουτί <Ονομασία του προϊόντος> περιέχει 1 ή 3 ή 6 πλακέτες με 21 δισκία (7 κίτρινα, 7 κόκκινα και 7 λευκά) έκαστη. Η πλακέτα αποτελείται από PVC και αλουμίνιο. Κάθε πλακέτα είναι τοποθετημένη μέσα σε φακελλίσκο αλουμινίου. Οι φακελλίσκοι είναι τοποθετημένοι σε χαρτονένιο κουτί (1 ή 3 ή 6 φακελλίσκοι) όπου περιέχονται και οι οδηγίες χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης /χειρισμού

Όχι ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΓΚΡΙΣΕΩΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Όνομασία του προϊόντος>, επικαλυμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το <Όνομασία του προϊόντος> είναι ένα τριφασικό αντισυλληπτικό χάπι.

- Κάθε κίτρινο δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.050 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.035 mg
- Κάθε κόκκινο δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.100 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.030 mg
- Κάθε λευκό δισκίο περιέχει: Δεσογεστρέλη 0.150 mg και Αιθινυλεστραδιόλη 0.030 mg
- Τα πράσινα δισκία δεν περιέχουν δραστικές ουσίες (αδρανή δισκία).

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμένα με υμένιο δισκία.

Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα και έχουν διάμετρο 5mm. Φέρουν τις ενδείξεις VR4 (κίτρινα δισκία) ή VR2 (κόκκινα δισκία) ή TR5 (λευκά δισκία) ή KH πάνω σε 2 (πράσινα δισκία) στη μία πλευρά και Organon και ένα αστέρι στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη

4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

Πώς λαμβάνεται το <Όνομασία του προϊόντος>

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με τη βοήθεια κάποιου υγρού, καθημερινά και την ίδια περίπου ώρα, με τον τρόπο που υποδεικνύεται στην συσκευασία. Με τον τρόπο αυτό λαμβάνεται ένα δισκίο επί 28 συνεχείς ημέρες, ξεκινώντας με τα κίτρινα δισκία για 7 ημέρες, συνεχίζοντας με τα κόκκινα δισκία για 7 ημέρες και τα λευκά δισκία για 7 ημέρες και τελειώνοντας με τα πράσινα δισκία για 7 ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία αρχίζει την επόμενη ημέρα αμέσως μετά τη λήψη του τελευταίου αδρανούς δισκίου. Στο διάστημα λήψης των αδρανών δισκίων συνήθως εμφανίζεται αιμορραγία από διακοπή. Η αιμορραγία εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά 2-3 ημέρες από την λήψη του τελευταίου δραστικού δισκίου και μπορεί να μην έχει σταματήσει όταν αρχίσει να χρησιμοποιείται νέα συσκευασία.

Πώς αρχίζει η λήψη του <Όνομασία του προϊόντος >

Επί μη χρήσης ορμονικής αντισύλληψης [τον προηγούμενο μήνα]

Η λήψη των δισκίων αρχίζει την πρώτη ημέρα του φυσικού έμμηνου κύκλου (δηλ. την πρώτη ημέρα της εμμηνορρυσίας). Η έναρξη λήψης του δισκίου μπορεί να γίνει επίσης και κατά την δεύτερη ως και πέμπτη ημέρα από την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας αλλά στην περίπτωση αυτή απαιτείται να ληφθούν πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (μέθοδος φραγμού) για διάστημα 7 ημερών από την έναρξη λήψης του δισκίου.

Επί αλλαγής από άλλο αντισυλληπτικό συνδυασμό

Η γυναίκα πρέπει να αρχίσει την λήψη του <Όνομασία του προϊόντος> κατά προτίμηση την επόμενη ημέρα από την λήψη του τελευταίου δραστικού δισκίου, του προηγούμενου αντισυλληπτικού αλλά το

αργότερο αμέσως μόλις τελειώσει το μεσοδιάστημα που δεν λάμβανε δισκία ή αμέσως μόλις εξαντληθούν τα αδρανή δισκία που περιελάμβανε το παλαιό αντισυλληπτικό.

Επί αλλαγής από άλλο αντισυλληπτικό που περιέχει μόνο προγεστερινοειδές (mini-pill, ένεση, εμφύτευμα)
Στην περίπτωση του mini-pill, η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> οποιαδήποτε ημέρα. Στην περίπτωση εμφυτεύματος μετά την απομάκρυνσή του, ενώ στην περίπτωση ένεσης, κατά την ημέρα στην οποία θα της χορηγηθεί η επόμενη ένεση. Σε όλες τις περιπτώσεις η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου.

Επί διακοπής κήσεως πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> αμέσως. Στην περίπτωση αυτή δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα.

Επί διακοπής κήσεως δεύτερου τριμήνου ή μετά από τοκετό

Για γυναίκες που θηλάζουν βλέπε παράγραφο 4.6

Στην γυναίκα δίδεται η οδηγία να αρχίσει την λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> από τη ημέρα 21 ως την ημέρα 28 μετά τον τοκετό ή την δεύτερου τριμήνου έκτρωση. Αν αρχίσει αργότερα, η γυναίκα πρέπει να πάρει πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης του δισκίου. Εν τούτοις αν έχει προηγηθεί επαφή πρέπει να αποκλεισθεί πιθανή εγκυμοσύνη, άλλως η γυναίκα πρέπει να περιμένει την πρώτη περίοδο της.

Επί περιπτώσεων παράληψης δισκίων

Σε περίπτωση που παρήλθαν **λιγότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης του δισκίου, δεν υπάρχει ελάττωση της αντισυλληπτικής προστασίας. Η γυναίκα πρέπει να πάρει το ξεχασμένο δισκίο μόλις το θυμηθεί και να συνεχίσει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά.

Σε περίπτωση που παρήλθαν **περισσότερο από 12 ώρες** από την συνηθισμένη ώρα λήψης ενός δραστικού δισκίου, η αντισυλληπτική προστασία μπορεί να μειωθεί. Στην περίπτωση αυτή, οι οδηγίες που δίδονται βασίζονται στους επόμενους δύο κανόνες:

1. Η λήψη των δραστικών δισκίων δεν πρέπει ποτέ να διακόπτεται για περισσότερο από 7 ημέρες.
2. Απαιτούνται 7 ημέρες συνεχόμενης λήψης του δραστικού δισκίου ώστε να επιτευχθεί επαρκής καταστολή του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωοθήκες.

Σύμφωνα με τους κανόνες αυτούς μπορεί να δοθούν οι ακόλουθες οδηγίες στην καθημερινή πρακτική:

• Εβδομάδα 1 (κίτρινα δισκία)

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Απαιτείται λήψη πρόσθετων αντισυλληπτικών μέτρων (π.χ. μέθοδοι φραγμού) κατά τις επόμενες 7 ημέρες. Αν έχει προηγηθεί επαφή τις προηγούμενες 7 ημέρες πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Όσο περισσότερα δισκία παραλήφθηκαν και όσο κοντύτερα αυτό συνέβη με το διάστημα στο οποίο λαμβάνονται αδρανή δισκία, τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος εγκυμοσύνης.

• Εβδομάδα 2 (κόκκινα δισκία)

Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη κι' αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου τα δισκία λαμβάνονταν κανονικά, δεν απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα. Αν δε συνέβη αυτό ή παραλήφθηκαν περισσότερα του ενός δισκία, απαιτούνται πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

• Εβδομάδα 3 (λευκά δισκία)

Η μείωση της αντισυλληπτικής προστασίας είναι πολύ πιθανή καθώς πρόκειται να ακολουθήσει το διάστημα με τα αδρανή δισκία. Εν τούτοις, με ρύθμιση του τρόπου λήψης των δισκίων, είναι δυνατή η διατήρηση της αντισυλληπτικής προστασίας. Ακολουθώντας μια από τις ακόλουθες δύο μεθόδους, δεν θα απαιτηθούν επιπρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα, με την προϋπόθεση ότι κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες από την παράλειψη του δισκίου όλα τα δισκία ελήφθησαν κανονικά. Αν δε

συνέβη αυτό, η γυναίκα πρέπει να ακολουθήσει μια από τις ακόλουθες μεθόδους και να λάβει επίσης πρόσθετα αντισυλληπτικά μέτρα κατά τις επόμενες 7 ημέρες.

1. Η γυναίκα λαμβάνει το ξεχασμένο δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει 2 δισκία την ίδια ώρα και συνεχίζει την λήψη των επόμενων δισκίων κανονικά. Μόλις τελειώσουν τα δραστικά δισκία στην τρέχουσα συσκευασία, χρησιμοποιείται η επόμενη συσκευασία χωρίς λήψη των αδρανών δισκίων. Στην περίπτωση αυτή η γυναίκα δεν θα έχει αιμορραγία από διακοπή μέχρι να τελειώσει και το διάστημα των αδρανών δισκίων της δεύτερης συσκευασίας, αλλά μπορεί να εμφανισθούν κηλιδώσεις ή ενδιάμεση αιμορραγία κατά την λήψη των δραστικών δισκίων.
2. Στη γυναίκα επίσης μπορεί να δοθεί συμβουλή να διακόψει την λήψη των δισκίων. Συνεχίζει αμέσως με τη λήψη των αδρανών δισκίων. Ο συνολικός αριθμός των ξεχασμένων δραστικών δισκίων και των λαμβανομένων αδρανών δισκίων δεν πρέπει να ξεπερνά τα 7 δισκία. Στη συνέχεια αρχίζει νέα συσκευασία. Αν παρελήφθη η λήψη δισκίων και δεν εμφανίσθηκε αιμορραγία από διακοπή κατά την διάρκεια του πρώτου κανονικού διαστήματος ελεύθερου δισκίων, εξετάζεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

• **Εβδομάδα 4 (πράσινα δισκία)**

Η αντισυλληπτική προστασία δεν μειώνεται. Η γυναίκα συνεχίζει τη λήψη των υπόλοιπων δισκίων κανονικά.

Αν παρελήφθη η λήψη δραστικών δισκίων και δεν εμφανίσθηκε αιμορραγία από διακοπή κατά την διάρκεια του πρώτου κανονικού διαστήματος αδρανών δισκίων, εξετάζεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

Επί περιπτώσεων έμετου

Αν εμφανισθεί έμετός σε 3-4 ώρες από την λήψη του δισκίου, υπάρχει πιθανότητα ατελούς απορρόφησης του. Στην περίπτωση αυτή ακολουθούνται οι οδηγίες που δίδονται περί ξεχασμένων δισκίων (βλέπε παραπάνω). Εάν η γυναίκα δεν επιθυμεί να αλλάξει τον κανονικό ρυθμό λήψης των δισκίων, τότε πρέπει να πάρει το/τα πρόσθετο/α δισκίο/α που απαιτούνται από μια άλλη συσκευασία.

Τρόπος μετατόπισης η καθυστέρησης περιόδου

Η καθυστέρηση μιας περιόδου δεν είναι ένδειξη του προϊόντος.

Εντούτοις εάν ειδικές περιστάσεις απαιτούν να καθυστερήσει η περίοδος, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με τα λευκά δισκία μιας νέας συσκευασίας <Ονομασία του προϊόντος>, χωρίς να μεσολαβήσει το διάστημα των αδρανών δισκίων. Η διάρκεια καθυστέρησης μπορεί να διαρκέσει το μέγιστο έως 7 ημέρες (τα λευκά δισκία της δεύτερης συσκευασίας). Κατά τη διάρκεια επέκτασης του κύκλου, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν αιμορραγίες εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος. Μετά το τέλος της δεύτερης πλακέτας, η λήψη του <Ονομασία του προϊόντος> συνεχίζεται κανονικά αφού περάσει το 7 ημερών αδρανών δισκίων διάστημα.

Προκειμένου να μετατεθεί η περίοδος σε μία άλλη ημέρα της εβδομάδος ίδια με κάποιο άλλο σχήμα που είχε συνηθίσει η γυναίκα στο παρελθόν, πρέπει να συντομευτεί το αδρανών δισκίων διάστημα για όσες ημέρες είναι επιθυμητό. Όσο συντομότερο είναι το αδρανών δισκίων διάστημα που προκύπτει, τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει να μην εμφανισθεί αιμορραγία από διακοπή και να παρατηρηθούν αιμορραγίες εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος κατά την διάρκεια χρήσης της δεύτερης συσκευασίας (όπως στη περίπτωση που επιθυμείται καθυστέρηση μίας περιόδου).

4.3 Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούνται εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται κάτωθι. Αν οποιαδήποτε από τις καταστάσεις αυτές εμφανιστεί κατά τη διάρκεια χρήσης αντισυλληπτικών από το στόμα, η χρήση τους πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

- Παρουσία ή ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Παρουσία ή ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο) ή πρόδρομες καταστάσεις (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στηθάγχη).

- Γνωστή προδιάθεση για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, όπως η ανθεκτικότητα στην Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C (Activated Protein C, APC), ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.
- Σακχαρώδης διαβήτης με επίπτωση στα αγγεία
- Η παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα κινδύνου ή πολλών τέτοιων για φλεβική ή αρτηριακή νόσο, μπορεί επίσης να αποτελεί αντένδειξη (βλέπε κεφάλαιο ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
- Παρούσα ή παρελθούσα σοβαρή ηπατική νόσος εφόσον οι τιμές που προκύπτουν από εργαστηριακές δοκιμές για τις ηπατικές λειτουργίες δεν έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό.
- Ύπαρξη ή ιστορικό καλοήθους ή κακοήθους όγκου του ήπατος.
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη κακοήθεια των γεννητικών οργάνων ή του μαστού αν αυτή επηρεάζεται από τα στεροειδή του φύλου.
- Υπερπλασία του ενδομητρίου.
- Αδιάγνωστη κοιλιακή αιμορραγία.
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη εγκυμοσύνη.
- Υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες του <Όνομασία του προϊόντος> ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Επί παρουσίας των καταστάσεων και των παραγόντων κινδύνου που περιγράφονται κάτωθι, τα οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για κάθε χρήστρια ατομικά.

Το αν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα από το στόματος αντισυλληπτικό στις καταστάσεις αυτές, πρέπει να συζητηθεί με την γυναίκα πριν αυτή αποφασίσει να τα χρησιμοποιήσει. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή της πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε κατάστασης ή παράγοντα κινδύνου ενόσω η γυναίκα χρησιμοποιεί από του στόματος αντισυλληπτικά, πρέπει να συμβουλευτεί το γιατρό της. Ο γιατρός πρέπει τότε να αποφασίσει αν η χρήση τους πρέπει να διακοπεί.

1. Κυκλοφορικές διαταραχές

- Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση. Η συχνότητα της ΦΘΕ θεωρείται να είναι 5-10 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη στις γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Ο επιπλέον κίνδυνος της ΦΘΕ είναι μεγαλύτερος κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος είναι μικρότερος από τον κίνδυνο της ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο οποίος υπολογίζεται σε 60 περιπτώσεις ανά 100.000 εγκυμοσύνες. Η ΦΘΕ είναι θανατηφόρος στο 1-2% των περιπτώσεων.
- Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με αιθινυλοιστραδιόλη, κυρίως σε περιεκτικότητα 30 μg και ένα προγεστερινοειδές όπως η δεσογεστρέλη, έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ σε σχέση με εκείνες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και το προγεστερινοειδές λεβονοργεστρέλη.
- Για τα προϊόντα που περιέχουν 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης σε συνδυασμό με δεσογεστρέλη ή γεστοδένη, σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλη, ο συνολικός σχετικός κίνδυνος για ΦΘΕ υπολογίζεται να κυμαίνεται μεταξύ 1,5 και 2,0. Η συχνότητα της ΦΘΕ για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με λεβονοργεστρέλη και λιγότερο των 50 μg αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 20 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Για το <Όνομασία του προϊόντος> η συχνότητα είναι περίπου 30-40 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης, δηλαδή 10-20 επιπλέον περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-έτη χρήσης. Η επίδραση στον σχετικό κίνδυνο για τον

αριθμό των επιπρόσθετων περιπτώσεων είναι μεγαλύτερη κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, όπου ο κίνδυνος για ΦΘΕ για όλα τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι ο μεγαλύτερος.

- Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής αυξάνει με :
- Αυξανόμενη την ηλικία
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλαδή, φλεβική θρομβοεμβολή στα αδέλφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε ορμονικό αντισυλληπτικό .
- Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m²).
- Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, ή σοβαρό τραύμα. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών (σε περίπτωση προσχεδιασμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν) και η μη χρησιμοποίησή τους πριν περάσουν δύο εβδομάδες πλήρους επανακινητοποίησης .
- Πιθανώς επίσης με επί πολλής θρομβοφλεβίτιδα και κισσούς. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον πιθανό ρόλο αυτών των καταστάσεων στην αιτιολογία της φλεβικής θρομβοεμβολής.
- Η χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών γενικά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή εγκεφαλικού επεισοδίου, κίνδυνος που σημαντικά επηρεάζεται από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, υψηλή αρτηριακή πίεση και ηλικία) (βλέπετε επίσης κάτωθι). Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίζονται σπάνια. Δεν έχει μελετηθεί πώς το <Ονομασία του προϊόντος> μεταβάλλει τον κίνδυνο για ΟΕΜ.
- Ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών αυξάνει με :
- Αυξανόμενη την ηλικία
- Κάπνισμα (σε γυναίκες που καπνίζουν πολύ και αυξανόμενης της ηλικίας, ο κίνδυνος επιπλέον αυξάνει και ειδικά σε γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών)
- Δυσλιποπρωτεϊναιμία
- Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 Kg/m²).
- Υπέρταση
- Βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς
- Κολπική μαρμαρυγή
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό (δηλαδή, αρτηριακή θρόμβωση στα αδέλφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Εάν πιθανολογείται κληρονομική προδιάθεση, η γυναίκα πρέπει να πάρει τη συμβουλή του γιατρού πριν αποφασίσει να χρησιμοποιήσει οποιοδήποτε ορμονικό αντισυλληπτικό.
- Εξαιρετικά σπάνια, έχει αναφερθεί εμφάνιση θρόμβωσης σε άλλα αγγεία π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες, σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν υπάρχει σύγκλιση απόψεων εάν η εμφάνιση αυτών των φαινομένων σχετίζεται με τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Συμπτώματα φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης περιλαμβάνουν: πόνο σε ένα από τα κάτω άκρα και /ή οίδημα, αιφνίδιο έντονο πόνο στο στήρνο που επεκτείνεται ή όχι στον αριστερό βραχίονα, ξαφνική δύσπνοια, ξαφνική έναρξη βήχα, ασυνήθιστο σοβαρό και παρατεταμένο πονοκέφαλο, ξαφνική μερική ή πλήρη απώλεια της όρασης ή διπλωπία, διαταραχές της ομιλίας ή αφασία, ίλιγγο, λιποθυμία με ή χωρίς εστιακές επιληπτικές κρίσεις, αδυναμία ή πολύ εξεσημασμένο ξαφνικό μούδιασμα που επηρεάζει τη μια πλευρά ή το ένα μέρος του σώματος, κινητικές διαταραχές, οξεία κοιλία.
- Άλλες καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το κυκλοφορικό περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο ,τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και την δρεπανοκυττάρωση.
- Αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής σε επιλόχειες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. (Για πληροφορίες σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό βλέπε παράγραφο 4.6).

- Αύξηση της συχνότητας ή έντασή της ημικρανίας, κατά τη λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου και μπορεί να είναι λόγος για άμεση διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Βιοχημικοί παράγοντες ενδεικτικοί κληρονομικής ή επίκτητης προδιάθεσης για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνουν: ανοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), υπερομοκυστεϊναιμία, έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικά λύκου).
- Όταν εξετάζεται ο λόγος κίνδυνος / όφελος από τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών, ο ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του, ότι επαρκής θεραπεία μιας υφιστάμενης κατάστασης που ενοχοποιείται για θρόμβωση, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της θρόμβωσης και ότι ο κίνδυνος ο σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη είναι υψηλότερος με αυτόν που σχετίζεται με την χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών.

2. Όγκοι

- Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες, έχει βρεθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου σε γυναίκες που ελάμβαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά έρχονται σε διένεξη με το ότι μπορεί να σχετίζονται με συνυπάρχοντες παράγοντες όπως η σεξουαλική συμπεριφορά ή τα κονδυλώματα στον άνθρωπο (HPV) .
- Σε μετανάλυση 54 επιδημιολογικών μελετών, αναφέρεται ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR = 1.24) ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά. Η αύξηση του κινδύνου αυτού εξαφανίζεται σε διάστημα 10 ετών μετά την διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών είναι μικρός σε σχέση με τον ολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες αυτές δεν παρέχουν απόδειξη αιτιολογικής σχέσης. Η παρατηρούμενη αύξηση εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλεται σε έγκαιρη διάγνωση στις χρήστριες των από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές δράσεις των αντισυλληπτικών ή στο συνδυασμό και των δύο. Όταν γίνεται διάγνωση καρκίνου του μαστού σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών, αυτός είναι συνήθως λιγότερο κλινικά προχωρημένος από ότι καρκίνος που διαγιγνώσκεται σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικά .
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, καλοήθεις όγκοι του ήπατος και ακόμα σπανιότερα κακοήθεις έχουν αναφερθεί σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, οι όγκοι αυτοί έχουν οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Πρέπει να εξετάζεται η ύπαρξη ηπατικού όγκου στη διαφορική διάγνωση όταν γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά εμφανίζουν πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιάς, μεγέθυνση του ήπατος ή σημεία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας.

3. Άλλες καταστάσεις

- Γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαίμια ή οικογενειακό ιστορικό σε αυτή, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας όταν χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά .
- Αν και μικρή αύξηση της πίεσης του αίματος έχει αναφερθεί σε γυναίκες που παίρνουν από του στόματος αντισυλληπτικά, κλινική συσχέτιση βρέθηκε πολύ σπάνια. Σχέση μεταξύ κλινικής υπέρτασης και λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών δεν έχει εδραιωθεί. Εντούτοις εάν εμφανιστεί σημαντική υπέρταση που επιμένει κατά τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, είναι ορθό ο ιατρός να συστήσει διακοπή της λήψης τους και να θεραπεύσει την υπέρταση. Όπου θεωρείται σωστό, η χρήση αντισυλληπτικών μπορεί να ξαναρχίσει εάν η πίεση του αίματος επιστρέψει στις κανονικές τιμές με την βοήθεια αντιυπερτασικής θεραπείας.
- Έχει αναφερθεί ότι οι ακόλουθες καταστάσεις επιδεινώνονται τόσο από την εγκυμοσύνη όσο και από την χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών αλλά απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν είναι τεκμηριωμένη. Οι καταστάσεις

αυτές είναι : ίκτερος και /ή κνησμός που σχετίζεται με την χολόσταση ,σχηματισμός πέτρας της χολής, πορφυρία, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης των γεννητικών οργάνων και ωτοσκλήρυνση σχετιζόμενη με την απώλεια ακοής.

- Οξείες ή χρόνιες διαταραχές των ηπατικών λειτουργιών μπορεί να απαιτούν διακοπή λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών, μέχρι οι δείκτες των λειτουργιών να επιστρέψουν στο φυσιολογικό. Επανεμφάνιση χολοστατικού ίκτερου ο οποίος εμφανίστηκε κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης ή κατά τη χρήση ορμονών του φύλου απαιτεί διακοπή της λήψης των από του στόματος αντισυλληπτικών .
- Αν και τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν δράση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανοχή της γλυκόζης, δεν υπάρχει λόγος τροποποίησης των δόσεων ινσουλίνης σε χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Εντούτοις διαβητικές γυναίκες πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση όταν λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά.
- Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα έχει συσχετιστεί με την λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Χλόασμα παρατηρείται σποραδικά, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με τάση για χλόασμα θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή την υπεριώδη ακτινοβολία για όσο χρονικό διάστημα παίρνουν ένα τέτοιο ιδιοσκεύασμα.

Όλες αυτές οι πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όταν συνταγογραφείται αυτό το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό. Όταν συζητείται η επιλογή αντισυλληπτικής μεθόδου, όλες οι ως άνω πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη.

Ιατρικές εξετάσεις/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη του <Ονομασία του προϊόντος> πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου οικογενειακού ιστορικού) και πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη. Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και πρέπει να διενεργείται ιατρική εξέταση με γνώμονα τις αντενδείξεις (παράγραφος 4.3) και τις προειδοποιήσεις (παράγραφος 4.4). Η γυναίκα πρέπει επίσης να συμβουλευτεί να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης και να ακολουθεί τις συμβουλές που δίδονται. Η συχνότητα και η φύση των περαιτέρω περιοδικών ελέγχων πρέπει να βασίζεται στην καθιερωμένη κλινική πρακτική και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Οι γυναίκες πρέπει να πληροφορούνται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από το AIDS και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους.

Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί στη περίπτωση μη κανονικής λήψης των δισκίων (παράγραφος 4.2), εμέτου (παράγραφος 4.2) ή συνοδού θεραπείας (παράγραφος 4.5).

Μειωμένος έλεγχος του κύκλου

Με όλα τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι πιθανόν να εμφανιστούν ακανόνιστες αιμορραγίες (κηλίδες αίματος ή αιμορραγίες εκ διαφυγής), ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της χρήσης τους. Ως εκ τούτου η αξιολόγηση των ακανόνιστων αιμορραγιών έχει σημασία μετά από διάστημα προσαρμογής περίπου 3 κύκλων.

Εάν οι ανωμαλίες του κύκλου επιμένουν ή εμφανίστηκαν ενώ προηγουμένως υπήρχαν κανονικοί κύκλοι, τότε οι μη ορμονικές αιτίες πρέπει να ληφθούν υπόψη και να ληφθούν επαρκή διαγνωστικά μέτρα ώστε να αποκλειστεί πιθανότητα εγκυμοσύνης ή κακοήθειας. Για την διάγνωση ίσως χρειαστεί να γίνει απόξεση.

Σε μερικές γυναίκες είναι δυνατόν να μην εμφανιστεί αιμορραγία από διακοπή κατά τη διάρκεια του ελεύθερου δισκίων διαστήματος. Εάν το προϊόν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανη η εμφάνιση εγκυμοσύνης. Εντούτοις εάν τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν έχουν ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες πριν την παράλειψη της

πρώτης αιμορραγίας από διακοπή ή αν δεν έχουν εμφανιστεί δύο συνεχόμενες αιμορραγίες από διακοπή τότε πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν συνεχιστεί η λήψη των αντισυλληπτικών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που προκαλούν αυξημένη κάθαρση των ορμονών του φύλου, μπορεί να έχουν σαν συνέπεια αιμορραγίες εκ διαφυγής και αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής. Αυτό συμβαίνει με τις υδαντοΐνες, τα βαρβιτουρικά, την πριμιδόνη, την καρβαμαζεπίνη και την ριφαμπικίνη. Η οξυκαρβαζεπίνη, η τοπιραμάτη, η φελιπαμίδη, η ριτοναβίρη και η γκριζεοφουλβίνη πιθανολογείται ότι ευθύνονται για τα ίδια αποτελέσματα επίσης. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης βασίζεται στις επαγωγικές δράσεις των φαρμάκων αυτών στα ηπατικά ένζυμα. Η μέγιστη ηπατική επαγωγή που προκαλούν τα φάρμακα αυτά δεν εμφανίζεται πριν από 2-3 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησής τους αλλά στη συνέχεια επιμένει για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή τους.

Αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής έχει αναφερθεί επίσης όταν συγχωρηγούνται αντιβιοτικά όπως η αμπικιλίνη και η τετρακυκλίνη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης σε αυτή την περίπτωση δεν έχει διευκρινιστεί.

Γυναίκες που για σύντομο χρονικό διάστημα λαμβάνουν κάποια ή κάποιο από τα φάρμακα που περιγράφηκαν ανωτέρω, πρέπει προσωρινά να χρησιμοποιούν επιπροσθέτως μία μέθοδο φραγμού, δηλαδή καθόσον διάστημα λαμβάνουν τη συνοδό θεραπεία και για 7 επιπλέον ημέρες μετά τη διακοπή της. Γυναίκες που θεραπεύονται με ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιούν και μέθοδο φραγμού ενόσω θεραπεύονται με αυτή και για 28 ακόμα ημέρες μετά τη διακοπή της. Εάν η συνοδός θεραπεία συνεχίζεται και μετά το τέλος της τρέχουσας συσκευασίας του αντισυλληπτικού, η επόμενη συσκευασία του πρέπει να αρχίσει χωρίς να μεσολαβήσει ελεύθερο δισκίων διάστημα.

Σε γυναίκες που βρίσκονται υπό μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα, οι ειδικοί συνιστούν αντισυλληπτικά με αυξημένη περιεκτικότητα σε στεροειδή. Εάν η χρήση αυτών των αντισυλληπτικών δεν είναι επιθυμητή ή είναι μη ικανοποιητική ή αναξιόπιστη, π.χ. στη περίπτωση ακανόνιστων αιμορραγιών, συνιστάται εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδος.

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum* (Υπερικό / βαλσαμόχορτο / *St. John's wort*) δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με από του στόματος αντισυλληπτικά διότι αυτό μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε απώλεια μέρους της αντισυλληπτικής δράσης. Έχουν αναφερθεί αιμορραγίες εκ διαφυγής και ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες. Αυτό συμβαίνει διότι το *Hypericum perforatum* αυξάνει την επαγωγική δράση των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο. Η επαγωγική δράση μπορεί να παραμείνει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον τερματισμό της θεραπείας με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν *Hypericum perforatum*.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Η χρήση των αντισυλληπτικών στεροειδών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εργαστηριακών δοκιμών που περιλαμβάνουν τις βιοχημικές παραμέτρους του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, των νεφρικών λειτουργιών, των επιπέδων στο πλάσμα των δεσμευτικών πρωτεϊνών π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοειδή και τα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων και τις παραμέτρους πήξης του αίματος και ινωδόλυσης. Γενικώς οι μεταβολές που παρατηρούνται παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

4.6 Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει κινδύνους για τα παιδιά που

γεννήθηκαν από γυναίκες που χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντισυλληπτικά πριν την εγκυμοσύνη ούτε τερατογενετικές επιδράσεις σε γυναίκες που χρησιμοποίησαν από λάθος αντισυλληπτικά κατά τα πρώτα στάδια της κύησης.

Ο θηλασμός μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τα από του στόματος αντισυλληπτικά καθώς μπορεί να μειωθεί η ποσότητα και η σύσταση του γάλακτος και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η λήψη τους μέχρι να απογαλακτισθεί τελείως το παιδί. Μικρή ποσότητα των στεροειδών που περιέχονται στα αντισυλληπτικά ή οι μεταβολίτες τους, μπορεί να εκκριθούν στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις μη αντιστρεπτής δράσης στην υγεία του παιδιού.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή για όλες τις γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό. Για πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στους κινδύνους μεταξύ των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών και για άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, βλέπετε παράγραφο 4.4.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε χρήτριες των από του στόματος αντισυλληπτικών:

Μαστός :	τάση των μαστών, πόνος, γαλακτόρροια
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα :	πονοκέφαλος, ημικρανία, αλλαγές της λίμπιντο, καταθλιπτική διάθεση
Μάτια :	δυσανεξία στη εφαρμογή φακών επαφής
Γαστρεντερική οδός :	ναυτία, έμετος
Ουρογεννητικό :	αλλαγές κολπικών εκκρίσεων
Δέρμα :	διάφορες διαταραχές στο δέρμα (π.χ. οζώδες ερύθημα, πολυμορφικό ερύθημα, φωτοευαισθησία, εξάνθημα)
Άλλες :	κατακράτηση υγρών, αλλαγή σωματικού βάρους, αντίδραση υπερευαισθησίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν αναφορές σοβαρών τοξικών επιδράσεων σε περίπτωση υπερδοσολόγησης. Συμπτώματα τα οποία μπορεί να εμφανιστούν στη περίπτωση αυτή είναι : ναυτία, έμετος και σε νεαρά κορίτσια ελαφρά κολπική αιμορραγία. Δεν υπάρχουν αντιδοτα και η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική.

Επιπλέον στις ασθενείς, δίνεται οδηγία να απευθύνονται στο Κέντρο Δηλητηριάσεων Αθηνών τηλ.: 7793.777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ταξινόμηση κατά ATC είναι G03AB05.

Η αντισυλληπτική δράση των από του στόματος δισκίων βασίζεται στην αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων εκ των οποίων οι πλέον σημαντικοί είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι αλλαγές των τραχηλικών εκκρίσεων. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά εκτός της κύριας δράσης τους, έχουν πολλές ευνοϊκές ιδιότητες, οι οποίες σε συνδυασμό με τις αρνητικές ιδιότητές τους (βλέπε

προειδοποιήσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες), πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν πριν επιλεγθεί η μέθοδος ελέγχου των γεννήσεων. Ο κύκλος είναι περισσότερο κανονικός και η περίοδος είναι συχνά λιγότερο επώδυνη και με λιγότερο αίμα. Το τελευταίο μπορεί να μειώσει τη πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας. Εκτός από αυτό, με τα υψηλότερης περιεκτικότητας σε ορμόνες από του στόματος αντισυλληπτικά (50 μg αιθινυλοιστραδιόλης), υπάρχει ένδειξη μειωμένου κινδύνου ινοκυστικών όγκων του στήθους, κύστεων των ωοθηκών, πυελικών φλεγμονών, έκτοπων κυήσεων και καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Αν αυτό ισχύει και για τα χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικά παραμένει να επιβεβαιωθεί.

Στις κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι το <Όνομασία του προϊόντος> μειώνει σημαντικά τα ανδρογονικά παράγωγα 3-α ανδροστενεδιόλ-γλυκουρονίδιο, ανδροστενεδιόνη, θειϊκή-διϋδροεπιανδροστερόνη και ελεύθερη τεστοστερόνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεσογεστρέλη (DSG)

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση της DSG αυτή απορροφάται γρήγορα και ολικά και μετατρέπεται σε etonogestrel. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μετά 1.5 ώρα και ανέρχονται περίπου σε 2ng/ml. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 62-81%.

Κατανομή

η etonogestrel δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως SHBG και αλβουμίνη. Μόνο 2-4% της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα υπάρχει σαν ελεύθερο στεροειδές, ενώ 40-70% είναι δεσμευμένο από την SHBG. Η προκαλούμενη από την αιθινυλοιστραδιόλη αύξηση της SHBG, επηρεάζει την κατανομή στις πρωτεΐνες του πλάσματος προκαλώντας αύξηση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από την SHBG και μείωση του κλάσματος που είναι δεσμευμένο από τις αλβουμίνες. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της δεσογεστρέλης είναι 1.5 l/kg.

Μεταβολισμός

Η etonogestrel μεταβολίζεται τελείως μέσω των γνωστών μεταβολικών οδών για τα στεροειδή. Ο ρυθμός κάθαρσης εξαιτίας του μεταβολισμού είναι περίπου 2 ml/min/kg. Δεν έχει βρεθεί αλληλεπίδραση από την συγχωρηγούμενη αιθινυλοιστραδιόλη.

Αποβολή

Τα επίπεδα της etonogestrel στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 30 ωρών. Η DSG και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 6 : 4.

Σταθερά επίπεδα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της etonogestrel επηρεάζονται από τα επίπεδα της SHBG τα οποία τριπλασιάζονται από την αιθινυλοιστραδιόλη. Μετά από καθημερινή χορήγηση τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό αυξάνονται περίπου 2-3 φορές και φθάνουν σε σταθερά επίπεδα στο δεύτερο μισό του κύκλου.

Ethinylloestradiol (EE)

Απορρόφηση

Η EE όταν χορηγείται από στο στόμα απορροφάται γρήγορα και ολικά. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μέσα σε 1 - 2 ώρες και φθάνουν τα 80 – 100 pg/ml. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της EE, λόγω της σύζευξής της και του μεταβολισμού της κατά την πρώτη δίοδο είναι περίπου 60%.

Κατανομή

Η ΕΕ δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό αλλά όχι ειδικά από την αλβουμίνη, σε ποσοστό περίπου 98.5% και προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της SHBG στο πλάσμα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι περίπου 5 l/kg.

Μεταβολισμός

Η ΕΕ υπόκειται σε σύζευξη στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στο ήπαρ. Η ΕΕ αρχικά μεταβολίζεται μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης σχηματίζοντας μία ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών οι οποίοι υπάρχουν τόσο σαν ελεύθεροι μεταβολίτες όσο και συνεξευγμένοι με γλυκουρονίδια και θειικά άλατα. Ο ρυθμός κάθαρσης είναι περίπου 5 ml/min/kg.

Αποβολή

Τα επίπεδα της ΕΕ στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις. Η τελική φάση χαρακτηρίζεται από χρόνο μισής ζωής περίπου 24 ωρών. Μη μεταβολισμένο φάρμακο δεν απεκκρίνεται. Οι μεταβολίτες της ΕΕ αποβάλλονται από τα ούρα και τη χολή σε αναλογία 4 : 6. Ο χρόνος μισής ζωής της αποβολής των μεταβολιτών είναι περίπου μία ημέρα.

Σταθερά επίπεδα

Σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες οπότε και τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλότερα κατά 30-40% σε σύγκριση με την χορήγηση μίας μόνο δόσης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο όταν χρησιμοποιήθηκαν από του στόματος αντισυλληπτικά σύμφωνα με τις οδηγίες. Αυτό βασίζεται σε συμβατικές μελέτες από επανειλημμένες δόσεις τοξικότητας, γενotoξικότητας, καρκινογενετικής δυνητικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγή. Εν τούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι τα στεροειδή του φύλου μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τα έκδοχα που περιέχονται στο <Όνομασία του προϊόντος> είναι :

Κίτρινα δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : ferric oxide yellow (E 172), hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

Κόκκινα δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : ferric oxide red (E 172), hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

Λευκά δισκία

Potato starch, povidone, stearic acid, silica colloidal anhydrous, α -Tocopherol , και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

Πράσινα δισκία (αδρανή δισκία)

Maize starch, magnesium stearate και lactose monohydrate.

Επικάλυψη : ferric oxide yellow (E 172), indigo carmine lake (E 132), hypromellose, macrogol 400, talc, titanium dioxide (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια αποθήκευσης

3 χρόνια.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις στην αποθήκευση

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία πάνω από 30° C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε κουτί <Ονομασία του προϊόντος> περιέχει 1 ή 3 ή 6 πλακέτες με 28 δισκία (7 κίτρινα, 7 κόκκινα, 7 λευκά και 7 πράσινα) έκαστη. Η πλακέτα αποτελείται από PVC και αλουμίνιο. Κάθε πλακέτα είναι τοποθετημένη μέσα σε φακελλίσκο αλουμινίου. Οι φακελλίσκοι είναι τοποθετημένοι σε χαρτονένιο κουτί (1 ή 3 ή 6 φακελλίσκοι) όπου περιέχονται και οι οδηγίες χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης /χειρισμού

Όχι ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΓΚΡΙΣΕΩΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ