# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yasmin® επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 0,03 mg / 3 mg

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Yasmin**®** περιέχει 0,030 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 3 mg δροσπιρενόνης.

Έκδοχο: λακτόζη 46 mg

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

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Eπικαλυμμένo με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό κίτρινο, στρογγυλό δισκίο με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DO” μέσα σε τυπικό εξάγωνο στη μία πλευρά.

# 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Από του στόματος αντισύλληψη

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Οδός χορήγησης: από του στόματος χρήση

### Πώς λαμβάνεται το Yasmin®

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά περίπου την ίδια ώρα, αν χρειάζεται με λίγο υγρό και με τη σειρά που υποδεικνύεται στο blister. Πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο κάθε μέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες. Κάθε επόμενη συσκευασία ξεκινά μετά από 7ήμερο διάστημα κατά το οποίο δε 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 Yasmin®

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

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

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

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

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

Η γυναίκα μπορεί να μεταφερθεί οποιαδήποτε ημέρα από το χάπι που περιέχει μόνο προγεσταγόνο στο Yasmin**®** (ένα εμφύτευμα ή μία ενδομήτρια συσκευή την ημέρα της αφαίρεσής του, το ενέσιμο όταν έχει προγραμματιστεί η επόμενη ένεση), αλλά σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να της συστήνεται να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης των δισκίων.

* Μετά από έκτρωση πρώτου τριμήνου

Η γυναίκα μπορεί να ξεκινήσει αμέσως. Δε χρειάζονται επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα.

* Μετά από τοκετό ή έκτρωση δεύτερου τριμήνου

Η γυναίκα πρέπει να συμβουλεύεται 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, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν την έναρξη χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, διαφορετικά η γυναίκα θα πρέπει να περιμένει την πρώτη της εμμηνορρυσία.

Για τις γαλουχούσες γυναίκες βλ. παράγραφο 4.6.

### Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων

Εάν η χρήστρια καθυστερήσει **λιγότερο από 12 ώρες** να πάρει ένα δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία δεν μειώνεται. Η γυναίκα πρέπει να πάρει το δισκίο μόλις το θυμηθεί και 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 έχει ως βάση τους εξής δύο 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 χρήστρια πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως 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 εγκυμοσύνης. Όσο πιο πολλά δισκία παραληφθούν και όσο πιο κοντά συμβεί αυτό στο προγραμματισμένο διάστημα χωρίς δισκία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εγκυμοσύνης.

* 2η εβδομάδα

Η χρήστρια πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως 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 λάβει επιπλέον αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Εάν, όμως, έχει παραλείψει περισσότερα από 1 δισκίο, η γυναίκα πρέπει να παίρνει επιπλέον προφυλάξεις για 7 ημέρες.

* 3η εβδομάδα

Ο κίνδυνος μειωμένης αξιοπιστίας είναι επικείμενος λόγω του επερχόμενου 7ήμερου διαστήματος κατά το οποίο δε 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 για 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 χρήστρια πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως 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 μόλις τελειώσει την προηγούμενη, δηλ. χωρίς διακοπή μεταξύ των δύο συσκευασιών. Η χρήστρια δε θα 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 της δοθεί η συμβουλή να διακόψει τη λήψη των δισκίων από την τρέχουσα συσκευασία, οπότε θα έχει ένα διάστημα διαρκείας έως και 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένων των ημερών που παρέλειψε να πάρει δισκίο, κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία, και στη συνέχεια να συνεχίζει με την επόμενη συσκευασία.

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

### 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 αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Εάν παρουσιαστεί έμετος μέσα σε 3-4 ώρες μετά τη λήψη δισκίου, πρέπει να λαμβάνεται ένα νέο δισκίο (αντικατάστασης) το συντομότερο δυνατόν. Το νέο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται, εάν είναι δυνατόν, μέσα σε 12 ώρες από τη συνηθισμένη ώρας λήψης του δισκίου. 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.

### Πώς μετατίθεται η εμμηνορρυσία

Για να καθυστερήσει η εμμηνορρυσία, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη συσκευασία Yasmin® 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 των δισκίων Yasmin® 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, η γυναίκα μπορεί να συμβουλευτεί να συντομεύσει το επόμενο διάστημα, κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία, για όσες ημέρες επιθυμεί. Όσο μικρότερο είναι το διάστημα αυτό, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος να μην εμφανιστεί αιμορραγία εκ

διακοπής και να εμφανιστεί ενδιάμεση ή σταγονοειδής αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επόμενης συσκευασίας (ακριβώς όπως όταν υπάρχει καθυστέρηση της περιόδου).

## Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (COC) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση παρουσίας οποιασδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται παρακάτω. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, η λήψη του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

* Παρουσία ή ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
* Παρουσία ή ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου) ή πρόδρομες καταστάσεις (π.χ. στηθάγχη και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο)
* Παρουσία ή ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
* Παρουσία σοβαρού(ων) ή πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση:
* σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακά συμπτώματα
* σοβαρή υπέρταση
* σοβαρή δυσλιποπρωτεϊναιμία
* κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, όπως αντίσταση στην APC, έλλειψη αντιθρομβίνης ΙΙΙ, έλλειψη πρωτεΐνης C, έλλειψη πρωτεΐνης S, υπερομοκυστεϊναιμία και αντισώματα αντιφωσφολιπιδίων ( αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και αντιπηκτικό του λύκου)
* 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 (καλοηθών ή κακοήθων)
* Γνωστές ή υποψία κακοήθειας που επηρεάζεται από τα στεροειδή του φύλου (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών)
* Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
* Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα
* Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο έκδοχο των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Yasmin®

## 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

### Προειδοποιήσεις

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις καταστάσεις ή οποιοσδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται παρακάτω, τα οφέλη από τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού πρέπει νασταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για την κάθε γυναίκα χωριστά και να συζητούνται μαζί της πριν εκείνη αποφασίσει να ξεκινήσει τη χρήση του. Σε περίπτωση έξαρσης, επιδείνωσης ή πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ή οποιουδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου, η γυναίκα θα πρέπει να επικοινωνήσει με το γιατρό της. Ο γιατρός θα πρέπει τότε να αποφασίσει εάν θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

* Κυκλοφορικές διαταραχές

H χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (COC) ενέχει αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ-VTE) σε σύγκριση με τη μη χρήση τους. Ο επιπλέον κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου που μία γυναίκα ξεκινά για πρώτη φορά τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ή όταν ξεκινά εκ νέου τη χρήση ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού μετά από ένα διάστημα χωρίς δισκία τουλάχιστον ενός μήνα.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολής σε γυναίκες χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά χαμηλής δόσης οιστρογόνου(<50 μg αιθινυλοιστραδιόλης), κυμαίνεται από 20 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες χρόνια, (για συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη) σε 40 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες χρόνια (για συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν δεσογεστρέλη/γεστοδένη). Ο αριθμός αυτός συγκρίνεται με τις 5 έως10 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες χρόνια για αυτές που δεν λαμβάνουν αντισυλληπτικά και 60 περιπτώσεις στις 100.000 εγκυμοσύνες. Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι θανατηφόρος στο 1-2% των περιπτώσεων.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη είναι υψηλότερος από ότι για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (τα επονομαζόμενα σκευάσματα δεύτερης γενιάς) και μπορεί να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν δεσογεστρέλη/γεστοδένη (τα επονομαζόμενα σκευάσματα τρίτης γενιάς).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών με αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή θρομβοεμβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).

Εξαιρετικά σπάνια, σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, έχει αναφερθεί παρουσία θρόμβωσης σε άλλα αγγεία, όπως π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, εγκεφαλικές ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες. Δεν υπάρχει ομοφωνία εάν η εμφάνιση αυτών των περιστατικών σχετίζεται με τη χρήση των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Τα συμπτώματα φλεβικών ή αρτηριακών θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

* ασυνήθιστο μονόπλευρο άλγος και/ή οίδημα των κάτω άκρων
* αιφνίδιο έντονο πόνο στο θώρακα, ο οποίος μπορεί να αντανακλάται ή όχι στον αριστερό βραχίονα
* αιφνίδια δύσπνοια
* αιφνίδια εκδήλωση βήχα
* ασυνήθιστη, έντονη, παρατεταμένη κεφαλαλγία
* αιφνίδια μερική ή ολική απώλεια όρασης
* διπλωπία
* ψελλίζουσα ομιλία ή αφασία
* ίλιγγο
* κατέρειψη με ή χωρίς εστιακή επιληπτική κρίση
* αδυναμία ή πολύ έντονη αιμωδία που προσβάλλει ξαφνικά μία πλευρά ή ένα μέρος του σώματος
* κινητικές διαταραχές
* «οξεία» κοιλία.

Ο κίνδυνος για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών αυξάνεται με:

* την αυξανόμενη ηλικία
* το θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε κάποιον/α αδελφό/ή ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό, πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.
* την παρατεταμένη ακινητοποίηση, τις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, σοβαρό τραύμα. Σε αυτές τις καταστάσεις, συνιστάται η διακοπή της λήψης του αντισυλληπτικού (στην περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και η επαναχορήγησή του τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση. Πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, εάν η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων δεν έχει διακοπεί εκ των προτέρων.
* την παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 kg/m²)
* δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των φλεβικών κιρσών και της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας στην έναρξη ή επιδείνωση της φλεβικής θρόμβωσης.

Ο κίνδυνος για αρτηριακές θρομβοεμβολικές επιπλοκές ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών αυξάνεται με:

* την αυξανόμενη ηλικία
* το κάπνισμα (γυναίκες μεγαλύτερες των 35 ετών πρέπει να συμβουλεύονται έντονα να μην καπνίζουν, εάν θέλουν να χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά)
* τη δυσλιποπρωτεϊναιμία
* την υπέρταση
* την ημικρανία
* την παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 30 kg/m²)
* το θετικό οικογενειακό ιστορικό (αρτηριακή θρομβοεμβολή σε κάποιον/α αδελφό/ή ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό, πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού
* τη βαλβιδική καρδιοπάθεια
* την κολπική μαρμαρυγή

Η παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα ή πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για φλεβική ή αρτηριακή νόσο, αντίστοιχα, μπορεί επίσης να αποτελεί αντένδειξη. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αντιπηκτικής θεραπείας. Πρέπει να γίνεται ιδιαίτερη επισήμανση στις γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά να έρχονται σε επαφή με το γιατρό τους σε περίπτωση πιθανών συμπτωμάτων θρόμβωσης. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία θρόμβωσης ή επιβεβαιωμένη θρόμβωση, η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού πρέπει να διακόπτεται. Λόγω της τερατογεννητικής δράσης της αντιπηκτικής θεραπείας (κουμαρίνες), πρέπει να ξεκινά επαρκής, εναλλακτική αντισύλληψη.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής στη λοχεία (για πληροφορίες σχετικά με την "Κύηση και γαλουχία" βλ. παράγραφο 4.6).

Άλλες ιατρικές καταστάσεις, οι οποίες σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες στο αγγειακό σύστημα, περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα), καθώς και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η αύξηση στη συχνότητα ή την ένταση της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (η οποία μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) μπορεί να αποτελέσει αιτία άμεσης διακοπής του αντισυλληπτικού.

* Όγκοι

Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών για μεγάλο χρονικό διάστημα (> 5 χρόνια), αλλά εξακολουθεί να υπάρχει διένεξη σχετικά με το κατά πόσο αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί σε συνυπάρχοντες παράγοντες σεξουαλικής συμπεριφοράς και άλλων παραγόντων, όπως τον ιό των κονδυλωμάτων στον άνθρωπο (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 του στόματος αντισυλληπτικά. Η αύξηση του κινδύνου αυτού εξαφανίζεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων μετά τη διακοπή της χρήσης των 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 του στόματος αντισυλληπτικά είναι μικρός σε σχέση με το γενικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν στοιχεία αιτιολογικής σχέσης. Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, στις βιολογικές επιδράσεις των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δύο. Ο καρκίνος του μαστού που διαγνώστηκε σε γυναίκες που έκαναν περιστασιακή χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών τείνει να είναι κλινικά λιγότερο προχωρημένος από τον καρκίνο που διαγνώστηκε σε γυναίκες που δε χρησιμοποίησαν ποτέ συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί καλοήθεις όγκοι του ήπατος και, ακόμη πιο σπάνια, κακοήθεις όγκοι του ήπατος σε χρήστριες των συνδυασμένων από του 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 πόνου στην άνω κοιλία, διόγκωσης του ήπατος ή σημείων ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε γυναίκες που παίρνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

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

* Άλλες καταστάσεις

Το προγεσταγόνο που περιέχεται στο Yasmin® είναι ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης με καλιοσυντηρητικές ιδιότητες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αναμένεται αύξηση των επιπέδων του καλίου. Ωστόσο, σε μία κλινική μελέτη και σε ορισμένες ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια και συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, τα επίπεδα του καλίου στον ορό αυξήθηκαν κατά τη λήψη της δροσπιρενόνης ελαφρά, αλλά όχι σημαντικά. Για το λόγο αυτό, συνιστάται να ελέγχονται τα επίπεδα καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού κύκλου στους ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια και επίπεδα καλίου στον ορό στα ανώτερα όρια αναφοράς, πριν τη θεραπεία, 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 του στόματος αντισυλληπτικά.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που παίρνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, σπάνια βρέθηκε κλινικά σημαντική αύξηση. Η άμεση διακοπή των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών είναι δικαιολογημένη μόνο σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις. Εάν, κατά τη διάρκεια χρήσης ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού σε προϋπάρχουσα κλινική υπέρταση οι επίμονα αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ή η σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση δεν ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε αντιϋπερτασική θεραπεία, πρέπει να διακοπεί η λήψη του αντισυλληπτικού. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του 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 του στόματος αντισυλληπτικών, αλλά δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα από του στόματος αντισυλληπτικά: ίκτερος και/ή κνησμός οφειλόμενος σε χολόσταση, χολολιθίαση, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης κυήσεως, απώλεια ακοής οφειλόμενη σε ωτοσκλήρυνση.

Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.

Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσουν τη διακοπή της χρήσης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών μέχρι οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Υποτροπή χολοστατικού ίκτερου και/ή κνησμού οφειλόμενου σε χολόσταση, ο οποίος έχει εμφανιστεί κατά τη διάρκεια προηγούμενης εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου, απαιτούν τη διακοπή των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

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

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

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg λακτόζης ανά δισκίο. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, που ακολουθούν δίαιτα με απουσία λακτόζης, θα πρέπει να λάβουν υπόψη αυτή την ποσότητα.

### Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη των δισκίων Yasmin® πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου και οικογενειακού ιστορικού) και να αποκλείεται το ενδεχόμενο κύησης. Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και να διεξάγεται κλινική εξέταση, με γνώμονα τις αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η γυναίκα πρέπει επίσης να συμβουλεύεται να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης και να ακολουθεί τις παρεχόμενες συμβουλές. Η συχνότητα και η φύση των περαιτέρω περιοδικών γενικών εξετάσεων θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά και να βασίζεται σε καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής.

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλεύονται ότι τα αντισυλληπτικά από το στόμα δεν προστατεύουν από τις λοιμώξεις που οφείλονται στον ιό HIV (AIDS) και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες.

### Μειωμένη αποτελεσματικότητα

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

### Μειωμένος έλεγχος κύκλου

Με όλα τα συνδυασμένα από του 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 επιμένουν ή πρωτοεμφανίζονται ενώ έχουν προηγηθεί κανονικοί κύκλοι, τότε πρέπει να εξετασθούν πιθανές μη ορμονικές αιτίες και να ληφθούν επαρκή διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας ή εγκυμοσύνης. 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 δε λαμβάνονται δισκία. Εάν το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι μάλλον απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Ωστόσο, εάν το αντισυλληπτικό δεν έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες πριν από την πρώτη απουσία αιμορραγίας εκ διακοπής ή εάν δεν εμφανιστεί δύο συνεχόμενες φορές αιμορραγία εκ διακοπής, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν συνεχιστεί η χρήση του αντισυλληπτικού.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σημείωση: Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχορηγούμενων φαρμάκων για να προσδιορίζονται πιθανές αλληλεπιδράσεις.

* Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στα δισκία Yasmin®

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των από του στόματος αντισυλληπτικών και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσουν σε ενδιάμεση αιμορραγία και/ή σε αποτυχία της αντισύλληψης. Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Ηπατικός μεταβολισμός

Αλληλεπιδράσεις μπορούν να συμβούν με φάρμακα που επάγουν ηπατικά ένζυμα, που έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται η κάθαρση των ορμονών του φύλου (π.χ. φαινυτοΐνη, βαρβιτουρικά, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βοσεντάνη και φάρμακα για το HIV (π.χ. ριτοναβίρη, νεβιραπίνη) και πιθανόν επίσης οξκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John´s Wort (hypericum perforatum / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Η μέγιστη επαγωγή των ενζύμων παρατηρείται γενικά εντός 10 ημερών περίπου, αλλά στη συνέχεια μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας.

Παρέμβαση στην Εντεροηπατική Κυκλοφορία

Έχουν επίσης αναφερθεί αποτυχίες στην αντισυλληπτική αγωγή με αντιβιοτικά όπως οι πενικιλίνες και οι τετρακυκλίνες. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης δεν έχει διευκρινιστεί.

Διαχείριση

Γυναίκες που βρίσκονται σε βραχυχρόνια θεραπεία με κάποια από τις παραπάνω αναφερόμενες κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων ή μεμονωμένες δραστικές ουσίες (φάρμακο που επάγει τα ηπατικά ένζυμα) εκτός από τη ριφαμπικίνη, πρέπει να χρησιμοποιούν προσωρινά μια μέθοδο φραγμού επιπρόσθετα στο συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό, δηλαδή, κατά τη διάρκεια του χρόνου της ταυτόχρονης χορήγησης και για 7 ημέρες μετά τη διακοπή της.

Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με ριφαμπικίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μέθοδος φραγμού επιπρόσθετα στο συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της χορήγησης της ριφαμπικίνης και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με επαγωγικές των ηπατικών ενζύμων δραστικές ουσίες, συνιστάται μία άλλη αξιόπιστη, μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδος.

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με αντιβιοτικά (εκτός από τη ριφαμπικίνη, δείτε παραπάνω) θα πρέπει να χρησιμοποιούν μέθοδο φραγμού μέχρι 7 μέρες μετά τη διακοπή.

Εάν το χρονικό διάστημα ταυτόχρονης χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος ξεπερνά το τέλος μίας συσκευασίας blister αντισυλληπτικών δισκίων, η επόμενη συσκευασία πρέπει να ξεκινά χωρίς το συνηθισμένο διάστημα κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

Οι κύριοι μεταβολίτες της δροσπιρενόνης στο ανθρώπινο πλάσμα παράγονται χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος Ρ450. Οι αναστολείς αυτού του συστήματος ενζύμων είναι επομένως απίθανο να επηρεάσουν το μεταβολισμό της δροσπιρενόνης.

* Επίδραση των δισκίων Yasmin® σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό άλλων δραστικών ουσιών. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και τους ιστούς μπορεί ή να αυξηθούν (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή να ελαττωθούν (π.χ. λαμοτριγίνη).

 Με βάση *in vitro* μελέτες αναστολής και *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης σε εθελόντριες χρησιμοποιώντας ομεπραζόλη, σιμβαστατίνη και μιδαζολάμη ως δείκτη υποστρώματος, μια αλληλεπίδραση της δροσπιρενόνης σε δόσεις των 3 mg, με το μεταβολισμό άλλων δραστικών ουσιών φαίνεται απίθανη.

* Άλλες αλληλεπιδράσεις

Σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, η συγχορήγηση της δροσπιρενόνης με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν έδειξε σημαντική επίδραση στο κάλιο του ορού. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί η συγχορήγηση του Yasmin® με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης ή με καλιοσυνηρητικά διουρητικά. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να εξετάζεται το κάλιο του ορού κατά τη διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού κύκλου. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

* Εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση των στεροειδών αντισυλληπτικών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα συγκεκριμένων 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 εντός των φυσιολογικών εργαστηριακών ορίων. Η δροσπιρενόνη προκαλεί αύξηση στη δράση της ρενίνης του πλάσματος και στην αλδοστερόνη του πλάσματος, η οποία προάγεται από την ήπια αντιαλατοκορτικοειδή της δράση.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

Η χρήση του Yasmin**®** αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της χρήσης του Yasmin**®**, τότε το σκεύασμα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά γυναικών που έκαναν χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών πριν την εγκυμοσύνη, αλλά ούτε και τερατογεννητική δράση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που λαμβάνονταν ακούσια 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 οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην ορμονική δράση των δραστικών συστατικών. Ωστόσο, η γενικότερη εμπειρία με τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της κύησης δεν δίνει στοιχεία για την εμφάνιση μίας πραγματικής ανεπιθύμητης ενέργειας στους ανθρώπους.

Τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση των δισκίων Yasmin**®** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν συμπεράσματα αναφορικά με τις αρνητικές επιδράσεις του Yasmin**®** στην εγκυμοσύνη, στην υγεία του εμβρύου ή του νεογνού. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία.

Η γαλουχία μπορεί να επηρεαστεί από τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, καθώς μπορεί να μειώσουν την ποσότητα και να μεταβάλουν τη σύνθεση του μητρικού γάλακτος. Επομένως η χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών δεν πρέπει γενικά να συνιστάται μέχρι η γαλουχούσα μητέρα 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 του στόματος αντισυλληπτικών. Οι ποσότητες αυτές μπορούν να έχουν επίδραση στο παιδί.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών βλέπε παράγραφο 4.4.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Σύστημα του οργανισμού** | **Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών** |
|  | **Συχνές**≥**1/100 έως <1/10** | **Όχι συχνές≥1/1.000 έως <1/100** | **Σπάνιες≥1/10.000 έως <1/1.000** |
| Aνοσοποιητικό σύστημα |  |  | υπερευαισθησία,άσθμα |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | καταθλιπτική διάθεση |  |  |
| Νευρικό σύστημα | κεφαλαλγία,  |  |  |
| Ώτα και λαβύρινθος |  |  | βαρηκοϊα |
| Αγγειακό σύστημα | ημικρανία | υπέρταση, υπόταση | θρομβοεμβολή |
| Γαστρεντερικό σύστημα | ναυτία | έμετος, διάρροια |  |
| Δέρμα και υποδόριο σύστημα  |  | ακμή, έκζεμα, κνησμός, αλωπεκία | οζώδες ερύθημα,πολύμορφο ερύθημα |
| Αναπαραγωγικό σύστημα και μαστοί | διαταραχές κύκλου, διάμεσες αιμορραγίες, πόνος μαστού, ευαισθησία μαστού, λευκόρροια, κολπική μονιλίαση | διόγκωση μαστού, μεταβολές της libidoκολπίτιδα | έκκριση από τους μαστούς |
| Γενικά |  | κατακράτηση υγρών, μεταβολές σωματικού βάρους |  |

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στην παράγραφο 4.4. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση», έχουν αναφερθεί σε χρήστριες συνδυασμένων από του 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 από του στόματος αντισυλληπτικών συνδυασμού: 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 από του στόματος αντισυλληπτικών συνδυασμού έως ότου οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας επανέλθουν στο φυσιολογικό.
* Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.

Η συχνότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι πολύ ελαφρά αυξημένη στις χρήστριες από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού είναι μικρός σε σχέση με το γενικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Δεν είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.3 .

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει, προς το παρόν, καμία εμπειρία υπερδοσολογίας με Yasmin**®**. Με βάση τη γενική εμπειρία με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν σε αυτή την περίπτωση είναι: ναυτία, έμετος και, σε νεαρά κορίτσια, ελαφρά κολπική αιμορραγία. Δεν υπάρχουν αντίδοτα και η περαιτέρω θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία (ATC): Προγεσταγόνα και οιστρογόνα, σταθεροί συνδυασμοί. κωδικός ATC: G03AA 12

Δείκτης Pearl για αποτυχία της μεθόδου: 0,09 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95%: 0,32).
Γενικός δείκτης Pearl (αποτυχία μεθόδου + αποτυχία ασθενούς): 0,57 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95%: 0,90).

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

Το Yasmin**®** είναι ένα συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και το προγεστερινοειδές δροσπιρενόνη. Σε θεραπευτική δόση, η δροσπιρενόνη έχει επίσης αντιανδρογενετικές και ελαφρές 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 ελαφρές αντιαλατοκορτικοειδείς ιδιότητες του Yasmin**®** έχουν ως αποτέλεσμα μια ήπια αντιαλατοκορτικοειδή επίδραση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

* Δροσπιρενόνη

Απορρόφηση

Η από του στόματος χορηγούμενη δροσπιρενόνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Μετά από εφάπαξ λήψη, επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στον ορό περίπου 38 ng/ml σε 1-2 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι μεταξύ 76 και 85%.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν έχει καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της δροσπιρενόνης.

Κατανομή

Μετά από χορήγηση από το στόμα, τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό μειώνονται με τελικό χρόνο ημιζωής 31 ώρες. Η δροσπιρενόνη δεσμεύεται με τη λευκωματίνη του ορού και δε 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 ± 1,2 l/kg.

Μεταβολισμός

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η δροσπιρενόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό. Οι κύριοι μεταβολίτες στο πλάσμα είναι η μορφή οξέος, που παράγεται από το άνοιγμα του δακτυλίου της λακτόνης, και η 3-θειική 4,5-διυδρο-δροσπιρενόνη. Και οι δύο μεταβολίτες σχηματίζονται χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος Ρ450. Η δροσπιρενόνη μεταβολίζεται σε μικρότερο ποσοστό από το κυτόχρωμα P450 3A4 και έχει επιδείξει ικανότητα να αναστέλλει αυτό το ένζυμο και το κυτόχρωμα P450 1A1, το κυτόχρωμα P450 2C9 και το κυτόχρωμα P450 2C19 in vitro.

Απέκκριση

Ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης της δροσπιρενόνης στον ορό είναι 1,5 ± 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 έως1,4. 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 8 περίπου ημέρες της 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 ορού της δροσπιρενόνης σε γυναίκες με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης CLcr, 50-80 ml/min) ήταν συγκρίσιμα με εκείνα της ομάδας με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα επίπεδα ορού της δροσπιρενόνης ήταν κατά μέσο όρο 37% υψηλότερα στην ομάδα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr, 30-50 ml/min), σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. H θεραπεία με δροσπιρενόνη έγινε επίσης καλά ανεκτή από γυναίκες με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η θεραπεία με δροσπιρενόνη δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση του καλίου στον ορό.

*Επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας*

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η από του στόματος κάθαρση (CL/f) μειώθηκε περίπου 50% σε εθελόντριες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκείνες που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μείωση που παρατηρήθηκε στην κάθαρση της δροσπιρενόνης, σε εθελόντριες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκείνες που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δε μεταφράστηκε σε κάποια εμφανή διαφορά ως προς τη συγκέντρωση του καλίου. Ακόμη και σε παρουσία διαβήτη και συγχορηγούμενης θεραπείας με σπειρονολακτόνη (δύο παράγοντες που μπορούν να προδιαθέσουν την ασθενή για 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 στη φαρμακοκινητική της δροσπιρενόνης ή της αιθινυλοιστραδιόλης μεταξύ των Καυκασιανών και των Γιαπωνέζων.

* Αιθινυλοιστραδιόλη

Απορρόφηση

Η αιθινυλοιστραδιόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά την πρόσληψη. Μετά τη χορήγηση 30 μg, επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 100 pg/ml 1-2 ώρες μετά τη λήψη. Η αιθινυλοιστραδιόλη υποβάλλεται σε μεγάλο ποσοστό σε μεταβολισμό πρώτης διόδου. Το ποσοστό αυτό παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία από άτομο σε άτομο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45%.

Κατανομή

Η αιθινυλοιστραδιόλη έχει φαινόμενο όγκο κατανομής 5 l/kg και η δέσμευση με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98%. Η αιθινυλοιστραδιόλη επάγει την ηπατική σύνθεση της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBG). Κατά τη διάρκεια της αγωγής με 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης η συγκέντρωση της σφαιρίνης δέσμευσης των κορτικοειδών στο πλάσμα αυξάνεται από 70 σε περίπου 350 nmol/l.

Η αιθινυλοιστραδιόλη περνάει σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα (0,02% της δόσης).

Μεταβολισμός

Η αιθινυλοιστραδιόλη μεταβολίζεται πλήρως (μεταβολική κάθαρση πλάσματος 5 ml/min/kg).

Απέκκριση

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. Ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης είναι περίπου 20 ώρες.

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 1,4 έως 2,1.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα στο εργαστήριο, 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 χρήστριες του Yasmin**®,** παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη διαφοροποίηση του φύλου, σε έμβρυα αρουραίων, αλλά όχι σε πιθήκους.

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Lactose monohydrate

Maize starch

Pregelatinised maize starch

Povidone K25

Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Hypromellose

Macrogol 6000

Talc

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide pigment, yellow (E 172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25 °C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister PVC/αργίλιο

Μεγέθη συσκευασίας

21 δισκία

3 x 21 δισκία

6 x 21 δισκία

13 x 21 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη (εάν εφαρμόζεται)

Καμία ειδική υποχρέωση.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

 **ΚΑΤΟΧΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

ΒΑΥΕR ΕΛΛΑΣ Α.B.E.Ε.
Σωρού 18-20
151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. +30 210 6187500

**Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο**

Novagem Ltd

Τηλ. +357 22483858

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

 **ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ**

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

#  ΕΛΛΑΔΑ

#  ΠΡΩΤΗ ΑΔΕΙΑ:

**ΑΝΑΝΕΩΣΗ:**

#  ΚΥΠΡΟΣ

#  ΠΡΩΤΗ ΑΔΕΙΑ:

**ΑΝΑΝΕΩΣΗ:**

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ