# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

# 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο: λακτόζη 46 mg

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

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ανοιχτό ροζ, στρογγυλό δισκίο με κυρτές επιφάνειες, με ανάγλυφη την ένδειξη “DS” μέσα σε κανονικό 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 Yasminelle®

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 δεν λαμβάνονται δισκία και κατά τη διάρκεια του οποίου συνήθως εμφανίζεται αιμορραγία εκ διακοπής. Η αιμορραγία συνήθως ξεκινά 2-3 ημέρες μετά το τελευταίο δισκίο και μπορεί να μην έχει σταματήσει πριν την έναρξη της επόμενης συσκευασίας.

### Πώς γίνεται η έναρξη λήψης του Yasminelle®

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

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

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

Η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει τα δισκία Yasminelle® κατά προτίμηση την ημέρα μετά το τελευταίο δραστικό δισκίο (το τελευταίο δισκίο που περιέχει τις δραστικές ουσίες) του προηγούμενου συνδυασμένου από 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 Yasminelle® κατά προτίμηση την ημέρα της αφαίρεσης, αλλά το αργότερο στην επόμενη προγραμματισμένη εφαρμογή του.

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

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

* Μετά από έκτρωση πρώτου τριμήνου

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

* Μετά από τοκετό ή έκτρωση δεύτερου τριμήνου

Η γυναίκα πρέπει να 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, θα πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν την έναρξη χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ή 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 θα πρέπει να πάρει το δισκίο μόλις το θυμηθεί και θα πρέπει να πάρει τα επόμενα δισκία τη συνηθισμένη ώρα.

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

1. η λήψη των δισκίων δεν πρέπει ποτέ να διακόπτεται για περισσότερο από 7 ημέρες
2. απαιτούνται 7 ημέρες συνεχόμενης λήψης των δισκίων για να επιτευχθεί επαρκής καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών.

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

* 1η εβδομάδα

Η χρήστρια θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Μετά, συνεχίζει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Επιπλέον, κατά τις επόμενες 7 ημέρες πρέπει να χρησιμοποιείται μια μέθοδος φραγμού, όπως προφυλακτικό. Αν έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα 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 θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Μετά, συνεχίζει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έχει πάρει τα δισκία σωστά κατά τις 7 προηγούμενες μέρες πριν από το πρώτο δισκίο που παρέλειψε, δεν χρειάζεται να χρησιμοποιήσει επιπλέον αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Ωστόσο, εάν έχει παραλείψει περισσότερα από 1 δισκίο, η γυναίκα θα πρέπει να συμβουλεύεται να χρησιμοποιεί επιπλέον προφυλάξεις για 7 ημέρες.

* 3η εβδομάδα

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

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

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

### Συμβουλές σε περίπτωση διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος

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

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

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

### Πώς μετατίθεται η αιμορραγία εκ διακοπής

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

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

## 4.3 Αντενδείξεις

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (COCs) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση παρουσίας οποιασδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται παρακάτω. Εάν οποιαδήποτε από τις καταστάσεις αυτές 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 ή πολλαπλού(ων) παράγοντα(ων) 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 αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, 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 έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
* Παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοήθεις ή κακοήθεις).
* Γνωστές ή υποψία κακοήθειας που επηρεάζονται από στεροειδή του φύλου (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών).
* Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία.
* Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα.
* Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο έκδοχο των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Yasminelle®.

## 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

### Προειδοποιήσεις

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις καταστάσεις ή οποιοσδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται παρακάτω, τα οφέλη της χρήσης ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού θα πρέπει να υπολογίζονται σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους 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 αυτές τις καταστάσεις ή οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η γυναίκα πρέπει να έρχεται σε επαφή 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 έναν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με τη μη χρήση του. Ο επιπλέον κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι μέγιστος 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 επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής σε γυναίκες χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά χαμηλής δόσης σε οιστρογόνα (<50 μg αιθινυλοιστραδιόλης), κυμαίνεται από περίπου 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 έως 10 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια για τις μη χρήστριες και 60 περιπτώσεις ανά 100.000 εγκυμοσύνες. Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι θανατηφόρα 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 επίσης συσχετίσει τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών με έναν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).

Εξαιρετικά σπάνια, σε χρήστριες 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 κάτω άκρων και/ή οίδημα
* αιφνίδιο έντονο άλγος στο στήθος, το οποίο μπορεί να επεκτείνεται ή όχι στον αριστερό βραχίονα
* αιφνίδια δύσπνοια
* αιφνίδια έναρξη βήχα
* οποιαδήποτε ασυνήθιστη, έντονη, παρατεταμένη κεφαλαλγία
* αιφνίδια μερική ή ολική απώλεια όρασης
* διπλωπία
* μπερδεμένη ομιλία ή αφασία
* ίλιγγο
* λιποθυμία (κατάρρευση) με ή χωρίς εστιακή επιληπτική κρίση
* αδυναμία ή πολύ έντονο μούδιασμα 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 αύξηση της ηλικίας
* το θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε κάποιον αδελφό/ή ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή ενός ειδικού, πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.
* την παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε επέμβαση στα κάτω άκρα, σοβαρό τραύμα. Σε αυτές τις καταστάσεις, συνιστάται η διακοπή της λήψης του αντισυλληπτικού δισκίου (στην περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και η επαναχορήγησή του τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, εάν η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων δεν έχει σταματήσει 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 αύξηση της ηλικίας
* 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 αδελφό/ή ή γονέα σε σχετικά νεαρή ηλικία). Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή ενός ειδικού, πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.
* τη βαλβιδοπάθεια
* την κολπική μαρμαρυγή

Η παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα ή πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για φλεβική ή αρτηριακή νόσο, αντίστοιχα, μπορεί επίσης να αποτελεί αντένδειξη. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αντιπηκτικής θεραπείας. Θα πρέπει να γίνεται ιδιαίτερη επισήμανση στις χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών 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 (κουμαρινικά), θα πρέπει να ξεκινά επαρκής, εναλλακτική αντισύλληψη.

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

Άλλες ιατρικές καταστάσεις, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητα συμβάματα στο αγγειακό σύστημα, περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) 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 συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

* Όγκοι

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

Μία μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR=1,24) διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ο επιπλέον κίνδυνος εξαφανίζεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων μετά τη διακοπή της χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ή χρησιμοποιούσαν πρόσφατα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι μικρός σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αυτές οι μελέτες δεν παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία αιτιολογικής συσχέτισης. Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, 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 χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών τείνει να είναι κλινικά λιγότερο προχωρημένος από τον καρκίνο που διαγνώστηκε σε γυναίκες που δεν 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 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 λαμβάνουν 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 Yasminelle® είναι ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης με καλιοσυντηρητικές ιδιότητες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αναμένεται αύξηση των επιπέδων του καλίου. Σε μία κλινική μελέτη, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια και συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, τα επίπεδα του καλίου στον ορό αυξήθηκαν κατά τη λήψη της δροσπιρενόνης ελαφρά, αλλά όχι σημαντικά. Για το λόγο αυτό, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων του καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού κύκλου σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια και επίπεδα καλίου στον ορό στα ανώτερα όρια αναφοράς, πριν τη θεραπεία, και ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά φάρμακα. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.5.

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

Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, οι κλινικά σημαντικές αυξήσεις ήταν σπάνιες. 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 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 συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού μπορεί να ξαναρχίσει, εάν μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης με τη βοήθεια αντιϋπερτασικής αγωγής.

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

Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν 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 σχετιζόμενου με χολόσταση, που έχει εμφανιστεί προηγουμένως κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου, απαιτεί 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 υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι απαιτείται τροποποίηση στη φαρμακευτική αγωγή των διαβητικών που χρησιμοποιούν χαμηλής δόσης συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν < 0,05 mg αιθινυλοιστραδιόλη). Ωστόσο, οι διαβητικές γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα κατά το αρχικό στάδιο χρήσης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κατά τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος 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 λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

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

### Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη του Yasminelle® 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 πιστά τις παρεχόμενες συμβουλές. Η συχνότητα και η φύση των εξετάσεων θα πρέπει να βασίζεται σε καθιερωμένες κλινικές πρακτικές και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλεύονται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά 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), διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος (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 παραμένουν ή εμφανίζονται ενώ έχουν προηγηθεί κανονικοί κύκλοι, τότε πρέπει να εξετάζονται μη ορμονικές αιτίες και να λαμβάνονται επαρκή διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας ή 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 δεν λαμβάνονται δισκία. Εάν το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Ωστόσο, εάν το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό δεν έχει ληφθεί σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες πριν από την πρώτη απουσία αιμορραγίας εκ διακοπής ή εάν δεν εμφανιστεί σε δύο κύκλους αιμορραγία εκ διακοπής, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν συνεχιστεί η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού.

## Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

## Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Yasminelle®

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του από του στόματος αντισυλληπτικού 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 φάρμακο για το HIV (π.χ. ριτοναβίρη, νεβιραπίνη) και πιθανόν επίσης οξυκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John´s Wort (hypericum perforatum / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Η μέγιστη επαγωγή των ενζύμων γενικά εμφανίζεται σε περίπου 10 ημέρες, 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 αντισύλληψη 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 και μέθοδο φραγμού επιπλέον του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού, 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 επιπλέον του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού κατά τη διάρκεια του χρόνου 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) πρέπει να χρησιμοποιούν μέθοδο φραγμού μέχρι και 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 του Yasminelle® σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

* Άλλες αλληλεπιδράσεις

Σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, η συγχορήγηση της δροσπιρενόνης με αναστολείς του 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 Yasminelle® 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 ορισμένων εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών παραμέτρων της λειτουργίας του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των νεφρών, των επιπέδων στο πλάσμα των (φορέων) πρωτεϊνών, π.χ. της σφαιρίνης που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή και των κλασμάτων λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, των παραμέτρων του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των παραμέτρων της πήξης και της ινωδόλυσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά εργαστηριακά όρια. Η δροσπιρενόνη προκαλεί αύξηση στη δράση της ρενίνης του πλάσματος και στην αλδοστερόνη του πλάσματος, η οποία προάγεται από την ήπια αντιαλατοκορτικοειδή δράση της.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

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

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

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

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

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 να απογαλακτίσει πλήρως το παιδί της. Μικρές ποσότητες των αντισυλληπτικών στεροειδών και/ή των μεταβολιτών τους μπορεί να απεκκρίνονται με το γάλα κατά τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Οι ποσότητες αυτές μπορεί 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 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε χρήστριες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών βλέπε παράγραφο 4.4.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων** |
|  | Συχνές ≥1/100 έως <1/10 | Όχι συχνές≥1/1.000 έως <1/100 | Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000 |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** |  | ΚαντιντίασηΈρπης απλός |  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  | Αλλεργική αντίδραση | Άσθμα |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |  | Αυξημένη όρεξη |  |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | Συναισθηματική αστάθεια | ΚατάθλιψηΝευρικότηταΔιαταραχή ύπνου |  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγία | ΠαραισθησίαΊλιγγος |  |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |  |  | Βαρηκοΐα  |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |  | Οπτική διαταραχή |  |
| **Καρδιακές διαταραχές** |  | Έκτακτες συστολέςΤαχυκαρδία |  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  | Πνευμονική εμβολήΥπέρτασηΥπότασηΗμικρανίαΚιρσοί | Θρομβοεμβολή |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θωρακικού και του μεσοθωράκιου** |  | Φαρυγγίτιδα |  |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές** | Κοιλιακό άλγος | Ναυτία ΈμετοςΓαστρεντερίτιδαΔιάρροιαΔυσκοιλιότηταΓαστρεντερική διαταραχή |  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Ακμή  | ΑγγειοοίδημαΑλωπεκίαΈκζεμαΚνησμόςΕξάνθημαΞηροδερμίαΣμηγματόρροιαΔιαταραχή του δέρματος | Οζώδες ερύθημαΠολύμορφο ερύθημα |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** |  | ΑυχεναλγίαΠόνος σε κάποιο άκροΜυϊκές κράμπες |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  | Κυστίτιδα |  |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | ΜαστοδυνίαΔιόγκωση μαστούΕυαισθησία μαστούΔυσμηνόρροιαΜητρορραγία | Νεόπλασμα μαστούΙνοκυστική νόσος μαστούΓαλακτόρροιαΚύστη ωοθήκηςΕξάψειςΔιαταραχές εμμηνορρυσίαςΑμηνόρροιαΜηνορραγία Κολπική καντιντίαση ΚολπίτιδαΈκκριση γεννητικών οργάνωνΑιδιοκολπική διαταραχήΚολπική ξηρότηταΆλγος πυέλουΕξέταση κατά Παπανικολάου (Pap test) με ύποπτη διάγνωσηΜειωμένη libido |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |  | ΟίδημαΕξασθένισηΆλγοςΥπερβολική δίψαΑυξημένη εφίδρωση |  |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Αύξηση βάρους | Απώλεια βάρους |  |

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

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών: νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, επιληψία, μύωμα της μήτρας, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, έρπης κυήσεως, χορεία του Sydenham, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χολοστατικός ίκτερος
* χλόασμα
* οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών 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 συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός είναι μικρός σε σχέση με το συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Δεν είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση με τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.

## 4.9 Υπερδοσολογία

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

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Κωδικός ATC: G03AA12

Δείκτης Pearl για αποτυχία της μεθόδου: 0,11 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95%: 0,60).
Γενικός δείκτης Pearl (αποτυχία μεθόδου + αποτυχία ασθενούς): 0,31 (άνω άμφω όριο εμπιστοσύνης 95%: 0,91).

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

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

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

* Δροσπιρενόνη

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Μετά από χορήγηση από το στόμα, τα επίπεδα της δροσπιρενόνης στον ορό μειώνονται με τελικό χρόνο ημιζωής 31 ωρών. Η δροσπιρενόνη δεσμεύεται με τη λευκωματίνη του ορού και δεν δεσμεύεται με τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) ή τη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBG). Μόνο το 3-5% της ολικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στον ορό είναι παρόν ως ελεύθερο στεροειδές. Η αύξηση της SHBG που προκαλείται από την αιθινυλοιστραδιόλη δεν επηρεάζει τη δέσμευση της δροσπιρενόνης με τις πρωτεΐνες του ορού. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής της δροσπιρενόνης είναι 3,7 ± 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 της δροσπιρενόνης, 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 αναστολής αυτού του ενζύμου και του κυτοχρώματος Ρ450 1Α1, του κυτοχρώματος Ρ450 2C9 και του κυτοχρώματος Ρ450 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 έως 1,4. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης των μεταβολιτών με τα ούρα και τα κόπρανα είναι περίπου 40 ώρες.

Συνθήκες Σταθεροποιημένης Κατάστασης

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

Ειδικοί Πληθυσμοί

*Επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας*

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

*Επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας*

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

*Ομάδες διαφορετικής εθνικότητας*

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

* Αιθινυλοιστραδιόλη

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η αιθινυλοιστραδιόλη υπόκειται σε σύζευξη πριν τη συστηματική κυκλοφορία, στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στο ήπαρ. Η αιθινυλοιστραδιόλη αρχικά μεταβολίζεται μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης σχηματίζοντας μία ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών, οι οποίοι υπάρχουν τόσο ως ελεύθεροι μεταβολίτες όσο και συνεζευγμένοι με γλυκουρονίδια και θειικές ενώσεις. Ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης της αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 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.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

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

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειραματόζωα, οι επιδράσεις της δροσπιρενόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν σχέση με την αναγνωρισμένη φαρμακολογική δράση. Συγκεκριμένα, μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή ανέδειξαν εμβρυοτοξική δράση σε ζώα, η οποία θεωρείται ειδική για τα συγκεκριμένα είδη. Όταν χορηγήθηκαν δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν εκείνες που λαμβάνουν οι χρήστριες του Yasminelle®, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη διαφοροποίηση του φύλου, σε έμβρυα αρουραίων, αλλά όχι σε πιθήκους.

# 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

*Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

*Επικάλυψη δισκίου:*

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (Ε553b)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής συσκευασία blister από PVC/αργίλιο.

* Μεγέθη συσκευασίας

21 δισκία

3 x 21 δισκία

6 x 21 δισκία

13 x 21 δισκία

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. 0030 210 6187500

**Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:**

Novagem Ltd

Τηλ. 00357 22483858

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

# ΕΛΛΑΔΑ:

# ΚΥΠΡΟΣ:

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

# ΕΛΛΑΔΑ:

# ΚΥΠΡΟΣ:

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ