

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Estrofix 0,03 mg / 3 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλης και 3 mg δροσπιρενόνης.

Έκδοχο (α) με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει λακτόζη μονοϋδρική 62 mg.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κίτρινα, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο 5.7 mm περίπου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Από του στόματος αντισύλληψη.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση του Estrofix θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους τρέχοντες παράγοντες κινδύνου της κάθε γυναίκας, ιδίως εκείνους για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), καθώς και τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής με το Estrofix σε σχέση με άλλα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHCs) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πώς να λαμβάνετε το Estrofix

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά περίπου την ίδια ώρα, εάν είναι απαραίτητο με λίγο υγρό και με τη σειρά που υποδεικνύεται στη συσκευασία κυψέλης. 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 απόσυρσης. Η αιμορραγία συνήθως ξεκινά 2-3 ημέρες μετά το τελευταίο δισκίο και μπορεί να μην έχει σταματήσει πριν την έναρξη της επόμενης συσκευασίας.

Πώς να ξεκινήσετε το Estrofix

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

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

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

Η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει το Estrofix κατά προτίμηση την ημέρα μετά το τελευταίο δραστικό δισκίο (το τελευταίο δισκίο που περιέχει τις δραστικές ουσίες) του προηγούμενου COC, αλλά το αργότερο την ημέρα που ακολουθεί το σύνηθες ελεύθερο δισκίων ή placebo διάστημα του προηγούμενου COC. Στην περίπτωση που ένας κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό έμπλαστρο έχει χρησιμοποιηθεί, η γυναίκα θα πρέπει να ξεκινήσει να χρησιμοποιεί το Estrofix κατά προτίμηση την ημέρα της αφαίρεσης, αλλά το αργότερο στην επόμενη προγραμματισμένη εφαρμογή του.

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

Η γυναίκα μπορεί να αλλάξει οποιαδήποτε ημέρα από το δισκίο που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (από ένα εμφύτευμα ή την IUS την ημέρα της αφαίρεσής της, από ένα ενέσιμο όταν έχει προγραμματιστεί η επόμενη ένεση), αλλά σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να συμβουλευεται να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες λήψης των δισκίων.

- Μετά από έκτρωση/αποβολή πρώτου τριμήνου

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

- Μετά από τοκετό ή έκτρωση/αποβολή δευτέρου τριμήνου

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευονται να ξεκινήσουν την 21^η έως 28^η ημέρα μετά τον τοκετό ή την έκτρωση/αποβολή δευτέρου τριμήνου. Εάν ξεκινήσει αργότερα, η γυναίκα θα πρέπει να συμβουλευεται να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες. Ωστόσο, σε περίπτωση που έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή, θα πρέπει να αποκλειστεί η κύηση πριν την έναρξη χρήσης COC ή η γυναίκα θα πρέπει να περιμένει την πρώτη της εμμηνόρροια.

Για τις γαλουχούσες γυναίκες βλ. παράγραφο 4.6.

Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων

Εάν η χρήτρια καθυστερήσει **λιγότερο από 12 ώρες** να πάρει ένα δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία δε μειώνεται. Η γυναίκα θα πρέπει να πάρει το δισκίο αμέσως 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:

- **1^η εβδομάδα**

Η χρήτρια θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Έπειτα, 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.

- **2^η εβδομάδα**

Η χρήστρια θα πρέπει να πάρει το τελευταίο δισκίο που παρέλειψε αμέσως μόλις το θυμηθεί, ακόμη και αν αυτό σημαίνει ότι θα πάρει δύο δισκία μαζί. Έπειτα, 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, δε χρειάζεται να χρησιμοποιήσει επιπλέον αντισυλληπτικές προφυλάξεις. Ωστόσο, εάν έχει παραλείψει περισσότερα από 1 δισκίο, η γυναίκα θα πρέπει να συμβουλευτεί να χρησιμοποιεί επιπλέον προφυλάξεις για 7 ημέρες.

- **3^η 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 την ίδια χρονική στιγμή. Στη συνέχεια, θα πρέπει να συνεχίσει να παίρνει τα δισκία τη συνηθισμένη ώρα. Πρέπει να αρχίσει την επόμενη συσκευασία κυψέλης μόλις τελειώσει η τρέχουσα συσκευασία κυψέλης, δηλ. χωρίς διακοπή μεταξύ των δύο συσκευασιών. Η χρήστρια είναι απίθανο να έχει αιμορραγία απόσυρσης μέχρι το τέλος της δεύτερης συσκευασίας, αλλά μπορεί να παρουσιάσει κηλίδες αίματος ή αιμορραγία εκ διαφυγής τις ημέρες που παίρνει τα δισκία.
2. Μπορεί επίσης να δοθεί στη γυναίκα η συμβουλή να διακόψει τη λήψη των δισκίων από την τρέχουσα συσκευασία κυψέλης. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να έχει ένα διάστημα κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία διάρκειας έως και 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένων των ημερών που παρέλειψε να πάρει δισκίο, και στη συνέχεια θα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη συσκευασία κυψέλης.

Εάν η γυναίκα παραλείψει δισκία και στη συνέχεια δεν έχει αιμορραγία απόσυρσης 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 στα δισκία που έχουν παραληφθεί, όπως αυτές αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 «Αντιμετώπιση της παράλειψης δισκίων». Εάν η γυναίκα δεν θέλει να αλλάξει το κανονικό της πρόγραμμα λήψης δισκίων, θα πρέπει να πάρει το(α) επιπλέον δισκίο(α) από άλλη συσκευασία κυψέλης.

Πώς μετατίθεται η αιμορραγία απόσυρσης

Για να καθυστερήσει η εμμηνόρρυσια, η γυναίκα θα πρέπει να συνεχίσει με μια άλλη συσκευασία κυψέλης του Estrofix χωρίς να μεσολαβήσει διάστημα κατά το οποίο δεν παίρνει δισκία. Η επέκταση μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα είναι επιθυμητό, μέχρι το τέλος της δεύτερης συσκευασίας. Κατά τη διάρκεια της επέκτασης, η γυναίκα μπορεί να παρουσιάσει αιμορραγία εκ διαφυγής ή κηλίδες αίματος. Στη συνέχεια, επαναλαμβάνεται η κανονική λήψη του Estrofix μετά το συνηθισμένο 7ήμερο διάστημα κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

Εάν η γυναίκα θέλει να μεταθέσει την εμμηνόρρυσια της σε μια άλλη ημέρα της εβδομάδας από εκείνη που προκύπτει με βάση το τρέχον σχήμα, μπορεί να συμβουλευτεί να συντομεύσει το επερχόμενο 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 απόσυρσης και να εμφανιστεί αιμορραγία εκ διαφυγής και κηλίδες αίματος κατά τη διάρκεια της επόμενης συσκευασίας (ακριβώς όπως στην καθυστέρηση της περιόδου).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Estrofix ενδείκνυται μόνο μετά την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από πάνω από 2.000 γυναίκες ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτή τη νεαρή ηλικιακή ομάδα είναι διαφορετική από εκείνη που είναι γνωστή σε γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης:

Από του στόματος χρήση.

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 COC, η λήψη του προϊόντος θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

- Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Παρουσία ή κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)
 - Φλεβική θρομβοεμβολή- τρέχουσα ΦΘΕ (σε αντιπηκτικά) ή ιστορικό (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [ΕΒΦΘ] ή πνευμονική εμβολή [ΠΕ]).
 - Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για φλεβική θρομβοεμβολή, όπως αντίσταση στην APC, (συμπεριλαμβανομένου και του Παράγοντα V Leiden), έλλειψη αντιθρομβίνης III, έλλειψη πρωτεΐνης C, έλλειψη πρωτεΐνης S.
 - Σημαντική χειρουργική επέμβαση με παρατεταμένη ακινητοποίηση (βλέπε παράγραφο 4.4).
 - Υψηλός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής λόγω της παρουσίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Παρουσία ή κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)
 - Αρτηριακή θρομβοεμβολή-τρέχουσα αρτηριακή θρομβοεμβολή, ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολής (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή πρόδρομες καταστάσεις (π.χ. στηθάγχη).
 - Νόσος των αγγείων του εγκεφάλου-τρέχον εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή πρόδρομη κατάσταση (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΠΠΕ).
 - Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για αρτηριακή θρομβοεμβολή, όπως υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό λύκου).
 - Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα.
 - Υψηλός κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής εξαιτίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4) ή με την παρουσία ενός σοβαρού παράγοντα κινδύνου, όπως:
 - σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακά συμπτώματα

- σοβαρή υπέρταση
 - σοβαρή δυσλιποπρωτεϊναιμία
- Παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό
 - Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια
 - Παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοήθειες ή κακοήθειες)
 - Ύπαρξη ή υποψία κακοήθειας που επηρεάζεται από στεροειδή του φύλου (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών)
 - Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
 - Το Estrofix αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

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, η καταλληλότητα του Estrofix θα πρέπει να συζητηθεί με τη γυναίκα.

Σε περίπτωση επιδείνωσης, έξαρσης, ή πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ή οποιοσδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η γυναίκα πρέπει να έρχεται σε επαφή με το γιατρό της, ώστε να καθορίσει εάν θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του Estrofix.

Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία ή έχει επιβεβαιωθεί ΦΘΕ ή ΑΘΕ, θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (CHC). Σε περίπτωση που έχει ξεκινήσει αντιπηκτική θεραπεία, λόγω της τερατογενετικής δράσης της αντιπηκτικής θεραπείας (κουμαρινικά), θα πρέπει να ξεκινά επαρκή, εναλλακτική αντισύλληψη.

Κυκλοφορικές διαταραχές

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)

Η χρήση οποιοσδήποτε συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού (CHC) αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση του. **Τα προϊόντα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή νορεθιστερόνης σχετίζονται με το χαμηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Άλλα προϊόντα όπως το Estrofix μπορεί να έχουν μέχρι δύο φορές αυτό το επίπεδο κινδύνου. Η απόφαση να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε προϊόν εκτός από εκείνο με το χαμηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από συζήτηση με τη γυναίκα, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι κατανοεί τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής με το Estrofix, το πώς οι τρέχοντες παράγοντες κινδύνου της επηρεάζουν τον κίνδυνο αυτό, και ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος, στην πρώτη χρονιά της χρήσης. Υπάρχουν επίσης κάποιες ενδείξεις ότι ο κίνδυνος αυξάνεται όταν ένα CHC χρησιμοποιηθεί εκ νέου μετά από διακοπή χρήσης 4 εβδομάδων ή και περισσότερο.**

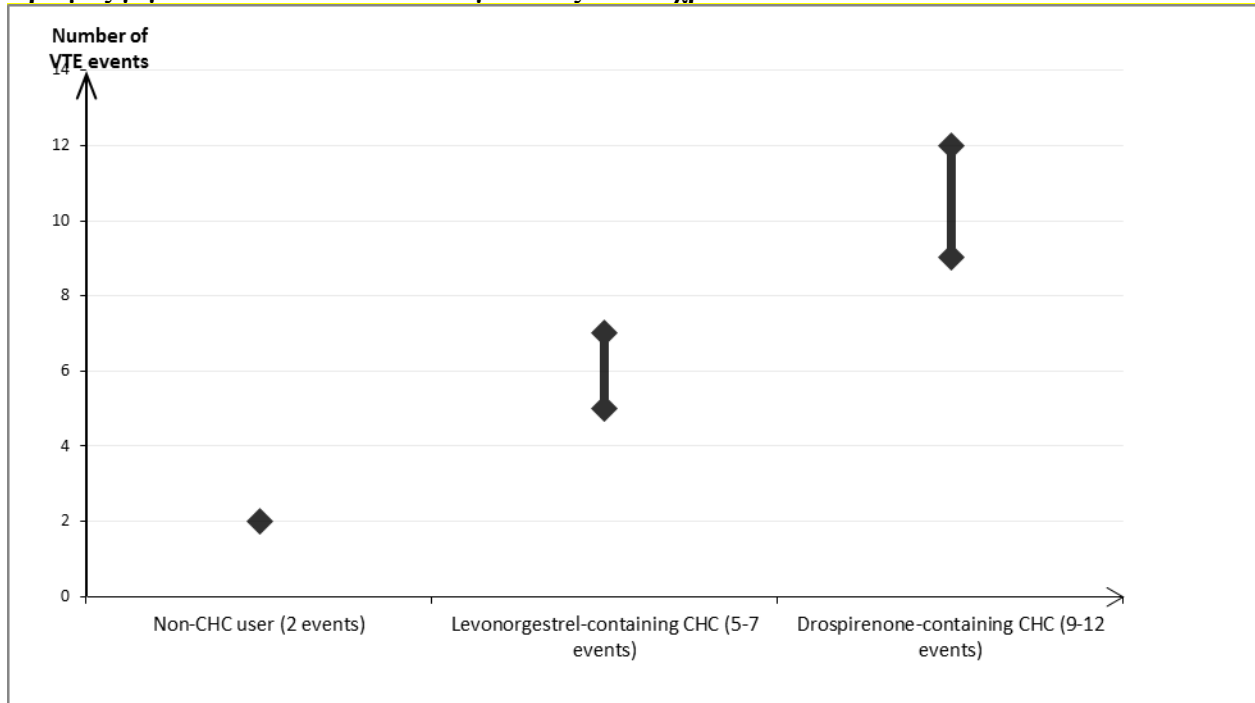
Σε γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν CHC και δεν είναι έγκυες, περίπου 2 στις 10.000 θα αναπτύξουν ΦΘΕ κατά τη διάρκεια ενός έτους. Ωστόσο, σε κάθε μεμονωμένη γυναίκα ο κίνδυνος μπορεί να είναι πολύ υψηλότερος, ανάλογα με τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου της (βλέπε παρακάτω).

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

Και στις δύο περιπτώσεις, ο αριθμός των ΦΘΕ ανά έτος είναι μικρότερος από τον αριθμό που αναμένεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά την περίοδο μετά τον τοκετό.

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

Αριθμός γεγονότων ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες σε ένα χρόνο



Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή για τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη είναι υψηλότερος από ότι για τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (τα επανομαζόμενα σκευάσματα δεύτερης γενιάς) και μπορεί να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο για τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν δεσογεστρέλη/γεστοδένη (τα επανομαζόμενα 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 CHC έχει αναφερθεί παρουσία θρόμβωσης σε άλλα αγγεία, όπως π.χ. ηπατικές, μεσεντέριες, νεφρικές, εγκεφαλικές ή αμφιβληστροειδικές φλέβες και αρτηρίες.

Παράγοντες κινδύνου για (ΦΘΕ)

¹Τα περιστατικά αυτά εκτιμήθηκαν από το σύνολο των δεδομένων επιδημιολογικών μελετών, χρησιμοποιώντας σχετικούς κινδύνους για τα διάφορα προϊόντα σε σύγκριση με CHCs που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

²Ενδιάμεσο σημείο του εύρους από 5-7 γυναίκα-έτη, βασιζόμενο σε ένα σχετικό κίνδυνο για CHCs που περιέχουν λεβονοργεστρέλη έναντι της μη-χρήσης των περίπου 2.3 - 3.6.

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

Το Estrofix αντενδείκνυται εάν μια γυναίκα έχει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου που τη θέτουν σε υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν μια γυναίκα έχει περισσότερους από έναν παράγοντα κινδύνου, είναι πιθανό ότι η αύξηση του κινδύνου είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιμέρους παραγόντων-στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο συνολικός της κίνδυνος για ΦΘΕ. Αν η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων θεωρείται ότι είναι αρνητική, δεν πρέπει να συνταγογραφείται ένα CHC (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ

Παράγοντες Κινδύνου	Παρατηρήσεις
Παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος πάνω από 30 kg/m ²).	Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ. Είναι ιδιαίτερα σημαντικός όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου.
Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζων χειρουργική επέμβαση, οποιαδήποτε επέμβαση στα κάτω άκρα ή λεκάνη, νευροχειρουργική, ή μείζον τραύμα. Σημείωση: προσωρινή ακινητοποίηση, συμπεριλαμβανομένων των αεροπορικών ταξιδιών > 4 ωρών μπορεί επίσης να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ΦΘΕ, ιδιαίτερα σε γυναίκες με άλλους παράγοντες κινδύνου.	Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σκόπιμο να διακοπεί η χρήση του δισκίου (στην περίπτωση προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και να μην επαναληφθεί έως και δύο εβδομάδες μετά την πλήρη κινητοποίηση. Μια άλλη μέθοδος αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αποφυγή ακούσιας εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να εξετάζεται αντιθρομβωτική αγωγή εάν το Estrofix δεν έχει διακοπεί εκ των προτέρων.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε κάποιον αδελφό ή γονέα ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία π.χ. πριν από 50).	Αν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε έναν ειδικό για συμβουλή πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με ΦΘΕ.	Καρκίνος, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα) και δρεπανοκυτταρική αναιμία.
Αυξανόμενη ηλικία.	Ιδίως άνω των 35 ετών.

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισρών και της επιπολής θρομβοφλεβίτιδας στην εκδήλωση ή την εξέλιξη φλεβικής θρόμβωσης.

Πρέπει να εξετάζεται ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής κατά την εγκυμοσύνη, και ειδικότερα την περίοδο των 6 εβδομάδων της λοχείας (για πληροφορίες σχετικά με «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία» βλέπε παράγραφο 4.6).

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

Σε περίπτωση που εμφανιστούν τα συμπτώματα, οι γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική φροντίδα και να ενημερώσουν τον επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν CHC.

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

- ο ετερόπλευρο οίδημα των ποδιών και/ή των κάτω άκρων ή κατά μήκος μιας φλέβας στο πόδι
- όλγος ή ευαισθησία στο πόδι, που μπορεί να γίνει αισθητό κατά την όρθια στάση ή το περπάτημα
- αυξημένο αίσθημα θερμότητας στο επηρεαζόμενο πόδι, ερυθρότητα ή αποχρωματισμός του δέρματος στο πόδι

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

- ο αιφνίδια έναρξη ανεξήγητης δύσπνοιας ή ταχύπνοια
- ο αιφνίδιο βήχα ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με αιμόπτυση
- ο οξύ θωρακικό πόνο
- ο σοβαρή σκοτοδίνη ή ζάλη
- ο ταχυκαρδία ή αρρυθμία.

Ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα (π.χ. «δύσπνοια», «βήχας») είναι μη ειδικά και θα μπορούσαν να παρερμηνευθούν ως πιο συχνά ή λιγότερο σοβαρά συμβάντα (π.χ. λοιμώξεις του αναπνευστικού).

Άλλα συμπτώματα της αγγειακής απόφραξης μπορεί να περιλαμβάνουν: αιφνίδιο πόνο, οίδημα και ελαφριά μπλε δυσχρωμία του ενός άκρου.

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

Κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)

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

Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ

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

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ

Παράγοντες κινδύνου	Παρατηρήσεις
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών.

Παράγοντες κινδύνου	Παρατηρήσεις
Κάπνισμα	Οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευόνται να μην καπνίζουν εάν επιθυμούν να χρησιμοποιούν ένα CHC. Οι γυναίκες άνω των 35 ετών που συνεχίζουν να καπνίζουν θα πρέπει να συμβουλευόνται έντονα να χρησιμοποιήσουν μια διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης.
Υπέρταση	
Παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος πάνω από 30 kg/m ²)	Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ. Ιδιαίτερος σημαντικό σε γυναίκες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (αρτηριακή θρομβοεμβολή σε αδελφό ή γονέα ειδικά σε σχετικά μικρή ηλικία π.χ. ηλικία κάτω των 50 ετών).	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί σε έναν ειδικό για συμβουλή πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC.
Ημικρανία	Μια αύξηση στη συχνότητα ή τη σοβαρότητα της ημικρανίας κατά τη χρήση CHC (που μπορεί να είναι πρόδρομο στάδιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) μπορεί να είναι ένας λόγος για άμεση διακοπή.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με δυσμενή αγγειακά συμβάντα.	Ο σακχαρώδης διαβήτης, υπερομοκυστεϊναιμία, βαλβιδική καρδιακή νόσος και κολπική μαρμαρυγή, δυσλιποπρωτεϊναιμία και συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος.

Τα συμπτώματα της ΑΘΕ

Σε περίπτωση που εμφανιστούν τα συμπτώματα, οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευόνται να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική βοήθεια και να ενημερώσουν τον επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν CHC.

Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αιφνίδιο μούδιασμα ή αδυναμία του προσώπου, του βραχίονα ή του ποδιού, ιδιαίτερα στη μία πλευρά του σώματος
- αιφνίδιες διαταραχές στο βάδισμα, ζάλη, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
- αιφνίδια σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση
- αιφνίδια δυσκολία στην όραση σε έναν ή και στους δύο οφθαλμούς
- αιφνίδια, έντονη ή παρατεταμένη κεφαλαλγία χωρίς γνωστή αιτία
- απώλεια αισθητηριακής αντίληψης ή λιποθυμία με ή χωρίς επιληπτική κρίση

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

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

- άλγος, δυσφορία, πίεση, ένταση, την αίσθηση της συμπίεσης ή πληρότητας στο στήθος, το βραχίονα, ή κάτω από το στήρνο
- δυσφορία που εξαπλώνεται στην πλάτη, τη γνάθο, το λαιμό, το χέρι, το στομάχι
- αίσθηση μετεωρισμού, δυσπεψίας ή πνιγμού
- εφίδρωση, ναυτία, έμετος ή ζάλη
- ακραία αδυναμία, άγχος, ή δύσπνοια
- ταχυκαρδία ή αρρυθμίες.

- **Όγκοι**

Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε μακρόχρονη χρήση COC (> 5 έτη), αλλά εξακολουθεί να υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το κατά πόσο αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί σε συνυπάρχουσες επιδράσεις της σεξουαλικής συμπεριφοράς ή σε άλλους παράγοντες όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).

Μία ετεροχρονισμένη ανάλυση 54 επιδημιολογικών μελετών ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR=1,24) διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν επί του παρόντος COC. Ο επιπλέον κίνδυνος εκλείπει σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 χρόνων μετά τη διακοπή της χρήσης των COC. Δεδομένου ότι 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 COC είναι μικρός σε σχέση με το 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 COC, στις βιολογικές επιδράσεις των COC 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 COC. 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 ενδείξεις ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε γυναίκες που λαμβάνουν COC.

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

Αυξήσεις του ALT

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, εμφανίστηκαν σημαντικά συχνότερες αυξήσεις της τρανσαμινάσης (ALT), υψηλότερες από το 5πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN), σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιείχαν αιθινυλοιστραδιόλη όπως συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHC) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

- **Άλλες καταστάσεις**

Το προγεσταγόνο που περιέχεται στο Estrofix 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 υπερτριγλυκεριδαμία ή με σχετικό οικογενειακό ιστορικό, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, όταν χρησιμοποιούν COC.

Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που λαμβάνουν COC, οι κλινικά σημαντικές αυξήσεις ήταν σπάνιες. Η άμεση διακοπή των COC είναι δικαιολογημένη μόνο σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις. Εάν, κατά τη διάρκεια χρήσης ενός COC σε προϋπάρχουσα υπέρταση, οι επίμονα αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ή η σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση δεν ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε αντιυπερτασική θεραπεία, πρέπει να διακοπεί η λήψη του COC. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του COC μπορεί να ξαναρχίσει, εάν μπορούν να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης με τη βοήθεια αντιυπερτασικής αγωγής.

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

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

Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσουν τη διακοπή της χρήσης COC 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 COC.

Παρόλο που τα COC 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 COC (που περιέχουν < 0,05 mg αιθινυλοιστραδιόλη). Ωστόσο, οι γυναίκες που πάσχουν από διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα κατά το αρχικό στάδιο της χρήσης COC.

Κατά τη χρήση των COC 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 COC.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη του Estrofix 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). Είναι σημαντικό να επισύρεται η προσοχή της γυναίκας στις πληροφορίες που σχετίζονται με τη φλεβική και την αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου του Estrofix σε σύγκριση με άλλα CHC, τα συμπτώματα της ΦΘΕ και ΑΘΕ, τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και τι πρέπει να κάνει σε περίπτωση υποψίας θρόμβωσης.

Η γυναίκα πρέπει επίσης να συμβουλευέται να διαβάσει προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης και να ακολουθεί πιστά τις παρεχόμενες συμβουλές. Η συχνότητα και η φύση των εξετάσεων θα πρέπει να βασίζονται σε καθιερωμένες κλινικές πρακτικές και να προσαρμόζεται σε κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευονται ότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά δεν προστατεύουν από τις λοιμώξεις που οφείλονται στον ιό HIV (AIDS) και από άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των COC 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 COC, μπορεί να εμφανιστεί ανώμαλη αιμορραγία (κηλίδες αίματος ή αιμορραγία εκ διαφυγής), ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της χρήσης. Επομένως, η αξιολόγηση οποιασδήποτε ανώμαλης 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 απόσυρσης μπορεί να μην εμφανιστεί κατά τη διάρκεια του διαστήματος κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία. Εάν το COC έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Ωστόσο, εάν το COC δεν έχει ληφθεί σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες πριν από την πρώτη απουσία αιμορραγίας απόσυρσης ή εάν δεν εμφανιστεί σε δύο κύκλους αιμορραγίας απόσυρσης, πρέπει να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη πριν συνεχιστεί η χρήση του COC.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 62 mg λακτόζη ανά δισκίο. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης που ακολουθούν διατροφή που δεν περιέχει λακτόζη, πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους αυτή την ποσότητα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

- Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, μπορεί να μεγαλώσει τον κίνδυνο αυξήσεων της ALT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Επομένως, οι χρήστριες του Estrofix πρέπει να στραφούν σε μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη μόνο με προγεσταγόνα ή μη ορμονικές μεθόδους) πριν από την έναρξη θεραπείας με αυτό το συνδυαστικό σχήμα φαρμάκων. Το Estrofix μπορεί να επανεκκινηθεί 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτό το συνδυαστικό σχήμα φαρμάκων.

- Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Estrofix

Αλληλεπιδράσεις μπορούν να συμβούν με φάρμακα που επάγουν μικροσωμικά ένζυμα, κάτι που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της κάθαρσης των ορμονών του φύλου και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία εκ διαφυγής και/ή σε αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου.

Διαχείριση

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

Βραχυπρόθεσμη θεραπεία

Γυναίκες που βρίσκονται σε βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα που επάγουν ένζυμα θα πρέπει να χρησιμοποιούν προσωρινά μια μέθοδο φραγμού ή άλλη μέθοδο αντισύλληψης, επιπλέον του COC. Η μέθοδος φραγμού θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της. Εάν η φαρμακευτική θεραπεία συνεχίζεται και μετά το τέλος της συσκευασίας του COC, η επόμενη συσκευασία COC θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά την προηγούμενη, χωρίς το σύνηθες ελεύθερο δισκίων διάστημα.

Μακροχρόνια θεραπεία

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

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Ουσίες που αυξάνουν την κάθαρση των COC (μειωμένη αποτελεσματικότητα των COC λόγω της επαγωγής ενζύμων), π.χ.:

Βαρβιτουρικά, βοσεντάνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, ριφαμπικίνη, και τα φάρμακα για το HIV ριτοναβίρη, νεβιραπίνη και εφαιβιρένζη και πιθανόν επίσης φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη, οξυκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John's Wort (*hypericum perforatum* / Υπερικόν το διάτρητον / Βαλσαμόχορτο).

Ουσίες με ποικίλα αποτελέσματα σχετικά με την κάθαρση των COC:

Πολλοί συνδυασμοί των αναστολέων της πρωτεάσης του HIV με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών με τους αναστολείς HCV, όταν συγχωρηγούνται με COC μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη συγκέντρωση των οιστρογόνων ή των προγεστερονών στο πλάσμα. Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε μερικές περιπτώσεις.

Ως εκ τούτου, οι συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχωρηγούμενων φαρμάκων HIV / HCV θα πρέπει να διαβουλεύονται ώστε να εντοπιστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις και τυχόν σχετικές συστάσεις. Σε περίπτωση οποιασδήποτε αμφιβολίας, μια πρόσθετη μέθοδος αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης ή μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης.

Ουσίες που μειώνουν την κάθαρση των COC (ενζυμικοί αναστολείς):

Η κλινική σημασία των πιθανών αλληλεπιδράσεων με τους ενζυμικούς αναστολείς παραμένει άγνωστη.

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

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με ένα συνδυασμό δροσπιρενόνης (3 mg/ ημέρα)/ αιθινυλοιστραδιόλης (0,02 mg/ημέρα), η συγχωρήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλης, για 10 ημέρες αύξησε την AUC (0-24 ώρες) της δροσπιρενόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης 2,7 και 1,4 φορές αντίστοιχα.

Δόσεις ετορικοξίμπης των 60 έως 120 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης 1,4 έως 1,6 φορές αντίστοιχα, όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό που περιέχει 0,035 mg αιθινυλοιστραδιόλης.

Οι κύριοι μεταβολίτες της δροσπιρενόνης στο ανθρώπινο πλάσμα παράγονται χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Οι αναστολείς αυτού του συστήματος ενζύμων είναι, επομένως, απίθανο να επηρεάσουν το μεταβολισμό της δροσπιρενόνης.

- Επίδραση του Estrofix 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.

Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η αιθινυλοιστραδιόλη αναστέλλει την κάθαρση των υποστρωμάτων CYP1A2 οδηγώντας σε ασθενή (π.χ. θεοφυλλίνη) ή μέτρια (π.χ. τιζανιδίνη) αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα.

- Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

- 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 επάγεται από την ήπια αντιαλατοκορτικοειδή δράση της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Estrofix δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της λήψης του Estrofix, απαιτείται άμεση διακοπή της χρήσης του σκευάσματος. Εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν υποδείξει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών σε νεογέννητα γυναικών που έκαναν χρήση COC πριν την κύηση, αλλά ούτε και τερατογεννητική δράση από την κατά λάθος λήψη COC κατά τη διάρκεια της κύησης.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση αυτά τα στοιχεία στα ζώα δεν μπορούν να αποκλειστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην ορμονική δράση των δραστικών συστατικών. Ωστόσο, η γενικότερη

εμπειρία με τη χρήση των COC κατά τη διάρκεια της κύησης δε δίνει αποδεικτικά στοιχεία για την εμφάνιση μίας πραγματικής ανεπιθύμητης δράσης στους ανθρώπους.

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

Θα πρέπει να εξετάζεται ο αυξημένος κίνδυνος ΦΘΕ κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, όταν γίνεται εκ νέου έναρξη χρήσης του Estrofix (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε χρήστριες COC.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε χρήστριες COC βλέπε παράγραφο 4.4.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του Estrofix:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών		
	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	≥ 10.000 έως $< 1/1.000$
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία Άσθμα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Καταθλιπτική διάθεση	Αύξηση στη γενετήσια ορμή, μείωση στη γενετήσια ορμή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Υποακοΐα
Αγγειακές διαταραχές	Ημικρανία	Υπέρταση Υπόταση	Φλεβική (ΦΘΕ) θρομβοεμβολή Αρτηριακή (ΑΘΕ) θρομβοεμβολή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Έμετος Διάρροια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Ακμή Αλωπεκία Έκζεμα Κνησμός	Οζώδες ερύθημα Πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές των μαστών και του αναπαραγωγικού συστήματος	Διαταραχές εμμήνου ρύσεως Μηνορραγία Άλγος στο μαστό Ευαισθησία μαστού Κολπικές εκκρίσεις Αιδοιοκολπική καντιντίαση	Διεύρυνση μαστού Κολπικές μολύνσεις	Εκκρίσεις των μαστών
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κατακράτηση υγρών Μεταβολές σωματικού βάρους	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος αρτηριακών και φλεβικών θρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή, σε γυναίκες που χρησιμοποιούν CHC, τα οποία συζητούνται με περισσότερες λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.4.

Τα ακόλουθα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία περιγράφονται στην παράγραφο 4.4, έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που χρησιμοποιούν COC:

- 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 COC: νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, επιληψία, μύωμα της μήτρας, πορφυρία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, έρπης κνήσεως, χορεία του Sydenham, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χολοστατικός ίκτερος
- Χλόασμα
- Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή των COC έως ότου οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας επανέλθουν στο φυσιολογικό.
- Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του αγγειοιδήματος.

Η συχνότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι πολύ ελαφρά αυξημένη στις χρήστριες COC. 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 COC. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.

Αλληλεπιδράσεις

Αιμορραγία εκ διαφυγής και/ή αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου μπορεί να προκύψουν από τις αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμάκων (επαγωγείς ενζύμων) με από του στόματος αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει, προς το παρόν, καμία εμπειρία για υπερδοσολογία με το Estrofix. 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 αντιδότα και η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Προγεσταγόνα και οιστρογόνα, σταθερός συνδυασμός
Κωδικός ATC: G03AA12

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

Μηχανισμός δράσης

Η αντισυλληπτική δράση του Estrofix βασίζεται στην αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων, οι σημαντικότεροι από τους οποίους φαίνεται να είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι μεταβολές στο ενδομήτριο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Estrofix 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 Estrofix 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 στον ορό από την αλβουμίνη και δεν δεσμεύεται από τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) ή τη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή (CBG). Μόνο το 3-5% της ολικής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στον ορό είναι παρόν ως ελεύθερο στεροειδές. Η αύξηση της SHBG που προκαλείται από την αιθινυλοιστραδιόλη δεν επηρεάζει τη δέσμευση της δροσπιρενόνης με τις πρωτεΐνες του ορού. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής της δροσπιρενόνης είναι $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Μετά 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 4,5-διυδρο-3-θειική-δροσπιρενόνη, που παράγεται από αναγωγή και ακόλουθη θειοποίηση. Η δροσπιρενόνη ακολουθεί επίσης οξειδωτικό μεταβολισμό από το CYP3A4. Η δροσπιρενόνη έχει επιδείξει ασθενή έως μέτρια ικανότητα αναστολής του κυτοχρώματος P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 in vitro.

Αποβολή

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

Συνθήκες Σταθεροποιημένης Κατάστασης

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

Ειδικοί Πληθυσμοί

Επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας

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

Επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, σε εθελόντριες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε μείωση περίπου 50% στην από 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, δε 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 Καυκάσιων γυναικών.

Αιθινυλοιστραδιόλη

Απορρόφηση

Η αιθινυλοιστραδιόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Μετά από χορήγηση 30 μg μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τάξης των 100 pg/mL επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών μετά την κατάποση. Η αιθινυλοιστραδιόλη υφίσταται ένα εκτεταμένο φαινόμενο πρώτης διόδου, το οποίο εμφανίζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45%.

Κατανομή

Η αιθινυλοιστραδιόλη έχει φαινομενικό όγκο κατανομής από 5 l / kg και η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98%. Η αιθινυλοιστραδιόλη διεγείρει την ηπατική σύνθεση της SHBG και της σφαιρίνης που δεσμεύει κορτικοειδή (CBG). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης η συγκέντρωση της SHBG στο πλάσμα αυξάνεται από 70 έως περίπου 350 nmol/l.

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

Βιομετασχηματισμός

Η αιθινυλοιστραδιόλη υπόκειται σε προ συστημακή σύζευξη στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και στο ήπαρ. Η αιθινυλοιστραδιόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης αλλά σχηματίζεται μια μεγάλη ποικιλία υδροξυλιωμένων και μεθυλιωμένων μεταβολιτών και αυτά είναι παρόντα ως ελεύθεροι μεταβολίτες και ως σύμπλοκα με γλυκουρονίδια καιθειικά. Ο ρυθμός της μεταβολικής κάθαρσης της αιθινυλοιστραδιόλης είναι περίπου 5 ml/min/kg. In vitro, η

αιθινυλοιστραδιόλη είναι ένας αντιστρεπτός αναστολέας των CYP2X19, CYP1A1 και CYP1A2, καθώς επίσης και αναστολέας μηχανισμού δράσης των CYP3A4/5, CYP2C8 και CYP2J2.

Αποβολή

Η αιθινυλοιστραδιόλη δεν απεκκρίνεται σε αμετάβλητη μορφή σε σημαντική ποσότητα. Οι μεταβολίτες της αιθινυλοιστραδιόλης απεκκρίνονται με τα ούρα και τη χολή σε λόγο 4:6. Ο χρόνος ημιζωής της απέκκρισης των μεταβολιτών είναι περίπου 1 ημέρα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 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 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 Estrofix, 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
Άμυλο προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)
Ποβιδόνη K30
Κροσποβιδόνη (τύποι A και B)
Πολυσορβικό 80
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη:

Πολυβινυλική αλκοόλη μερικώς υδρολυμένη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου (push-through) και μεμβράνη PVC/PVDC.

Μεγέθη συσκευασίας:

- 1 x 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 2 x 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 3 x 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 6 x 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 13 x 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΙΟΥΛΙΑ ΚΑΙ ΕΙΡΗΝΗ ΤΣΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε. δ.τ. «INTERMED
Α.Β.Ε.Ε.»

Καλυφτάκη 27

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 6253905

Fax: 210 6253906

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]