

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FEMI (0,250 + 0,035) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει νοργεστιμάτη 0,250 mg και αιθυνιλοιστραδιόλη 0,035 mg.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Λακτόζη 86 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε, στρογγυλό, αμφίκυρτο, δισκίο με ανάγλυφη την ένδειξη «C 250» και στις δύο πλευρές. Τα δισκία έχουν διάμετρο 6,35 mm (6,25 - 6,45 mm) και πάχος 2,5 mm (2,0 - 3,0 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντισύλληψη σε γυναίκες.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πώς λαμβάνεται το FEMI

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά περίπου την ίδια ώρα, αν χρειάζεται με λίγο υγρό και με τη σειρά που υποδεικνύεται στην κυψέλη. Πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο κάθε ημέρα 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 FEMI

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

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

- Η έναρξη κατά τις ημέρες 2-5 επιτρέπεται, αλλά σε αυτήν την περίπτωση συνιστάται μια επιπλέον μέθοδος φραγμού για τις πρώτες 7 ημέρες του πρώτου κύκλου.

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

Η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει το FEMI κατά προτίμηση την ημέρα μετά το τελευταίο δραστικό δισκίο (το τελευταίο δισκίο που περιέχει τις δραστικές ουσίες) του προηγούμενου συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού της, αλλά το αργότερο την ημέρα που ακολουθεί το ελεύθερο δισκίων διάστημα ή το διάστημα των αδρανών δισκίων του προηγούμενου από του στόματος αντισυλληπτικού

της. Στην περίπτωση που έχει χρησιμοποιηθεί κολπικός δακτύλιος ή διαδερμικό επίθεμα, η γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει να χρησιμοποιεί το FEMI 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 μια ενδομήτρια συσκευή απελευθέρωσης προγεσταγόνου (IUS)

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

Μετά από έκτρωση πρώτου τριμήνου

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

Μετά από τοκετό ή έκτρωση δεύτερου τριμήνου

Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευτούν να αρχίζουν την 21η έως 28η ημέρα μετά τον τοκετό ή την έκτρωση δεύτερου τριμήνου. Εάν ξεκινήσει αργότερα, πρέπει να της δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιεί επιπλέον μέθοδο φραγμού κατά τις πρώτες 7 ημέρες. Ωστόσο, σε περίπτωση που έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή, πρέπει να αποκλειστεί η κύηση πριν την έναρξη χρήσης συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ή η γυναίκα πρέπει να περιμένει την πρώτη της εμμηνορροσία. Για τις γαλουχούσες γυναίκες βλ. παράγραφο 4.6.

Διαχείριση της παράλειψης δισκίων

Εάν η χρήστης καθυστερήσει **λιγότερο από 12 ώρες** να πάρει ένα δισκίο, η αντισυλληπτική προστασία δεν μειώνεται. Η γυναίκα πρέπει να πάρει το δισκίο μόλις θυμηθεί και 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 διαχείριση της παράλειψης δισκίων μπορεί να καθοδηγείται από τους εξής δύο βασικούς κανόνες:

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

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

• 1η εβδομάδα

Η χρήστης 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 αξιόπιστη μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδος, όπως προφυλακτικό. Αν έχει προηγηθεί σεξουαλική επαφή κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα κύησης. Όσο πιο πολλά δισκία παραληφθούν και όσο πιο κοντά συμβεί αυτό στο προγραμματισμένο διάστημα χωρίς δισκία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος κύησης.

• 2η εβδομάδα

Η χρήστης 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 δεν ισχύει αυτό ή εάν έχει παραλείψει περισσότερα από 1 δισκίο, η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να χρησιμοποιεί μια αξιόπιστη μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδο για 7 ημέρες.

• 3η εβδομάδα

Ο κίνδυνος μειωμένης αξιοπιστίας είναι επικείμενος λόγω του επερχόμενου 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, η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να ακολουθήσει την πρώτη από τις ακόλουθες δύο επιλογές και να χρησιμοποιεί μια αξιόπιστη μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδο για τις επόμενες 7 ημέρες.

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

Εάν η γυναίκα παραλείψει δισκία και στη συνέχεια δεν έχει αιμορραγία εκ διακοπής στο πρώτο κανονικό διάστημα 7 ημερών που δεν παίρνει δισκία, τότε πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα κύησης.

Πώς μετατίθεται η αιμορραγία εκ διακοπής

Για να καθυστερήσει η εμμηνόρροια, η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει με την επόμενη συσκευασία κυψέλης του FEMI 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 FEMI μετά το συνηθισμένο διάστημα κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία.

Εάν η γυναίκα θέλει να μεταθέσει την εμμηνόρροια 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).

Συμβουλές σε περίπτωση διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος

Σε περίπτωση σοβαρών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. έμετος ή διάρροια), η απορρόφηση μπορεί να μην έχει ολοκληρωθεί και πρέπει να ληφθούν επιπλέον αντισυλληπτικά μέτρα. Εάν παρουσιαστεί έμετος μέσα σε 3-4 ώρες μετά τη λήψη δισκίου, πρέπει να λαμβάνεται ένα νέο δισκίο (αντικατάστασης) το συντομότερο δυνατόν. Το νέο δισκίο 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 παράγραφο 4.2 «Διαχείριση της παράλειψης δισκίων». Εάν η γυναίκα δεν θέλει να αλλάξει το κανονικό της πρόγραμμα λήψης δισκίων, πρέπει να πάρει το(α) επιπλέον δισκίο(α) από άλλη συσκευασία κυψέλης.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένες

Η χρήση αυτού του προϊόντος δεν ενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νοργεστιμάτης και της αιθυνιλοιστραδιόλης σε έφηβες ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το FEMI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή, εάν είναι απαραίτητο με μικρή ποσότητα νερού.

4.3 Αντενδείξεις

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

- Παρουσία ή κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)
 - ο Φλεβική θρομβοεμβολή – παρούσα ΦΘΕ (υπό αντιπηκτικά) ή ιστορικό αυτής (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [ΕΒΦΘ] ή πνευμονική εμβολή [ΠΕ])
 - ο Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για φλεβική θρομβοεμβολή, όπως αντίσταση στην APC, (συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα V Leiden), ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S
 - ο Μείζονα χειρουργική επέμβαση με παρατεταμένη ακινητοποίηση (βλ. παράγραφο 4.4)
 - ο Υψηλός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής λόγω της παρουσίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)
- Παρουσία ή κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)
 - ο Αρτηριακή θρομβοεμβολή – παρούσα αρτηριακή θρομβοεμβολή, ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολής (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή πρόδρομη κατάσταση (π.χ. στηθάγχη)
 - ο Αγγειοεγκεφαλική νόσος – παρόν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή πρόδρομη κατάσταση (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΠΠΕ)
 - ο Γνωστή κληρονομική ή επίκτητη προδιάθεση για αρτηριακή θρομβοεμβολή, όπως υπερομοκυστεϊναιμία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου)
 - ο Ιστορικό ημικρανίας με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα
 - ο Υψηλός κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής λόγω πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) ή παρουσίας ενός σοβαρού παράγοντα κινδύνου, όπως:
 - σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακά συμπτώματα
 - σοβαρή υπέρταση
 - σοβαρή δυσλιποπρωτεϊναιμία
- Παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στο φυσιολογικό.
- Παρουσία ή ιστορικό ηπατικών όγκων (καλοήθεις ή κακοήθεις).
- Γνωστές ή πιθανολογούμενες κακοήθειες καταστάσεις των γεννητικών οργάνων ή των μαστών εάν επηρεάζονται από στεροειδή του φύλου
- Υπερπλασία του ενδομητρίου
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Χολοστατικός ίκτερος της κύησης ή ίκτερος με προηγούμενη χρήση χαπιού
- Βαλβιδική καρδιακή νόσος με επιπλοκές
- Παρουσία ή ιστορικό παγκρεατίτιδας, όταν σχετίζεται με σοβαρή υπερτριγλυκερδαϊμία
- Γνωστή ή πιθανολογούμενη κύηση
- Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Ταυτόχρονη χρήση με τρανεξαμικό οξύ

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Εάν είναι παρούσα οποιαδήποτε από τις καταστάσεις/παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται παρακάτω, η καταλληλότητα του FEM1 πρέπει να συζητείται με τη γυναίκα.

Σε περίπτωση επιδείνωσης ή πρώτης εμφάνισης οποιασδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ή τους παράγοντες κινδύνου, στη γυναίκα πρέπει να δοθεί η συμβουλή να επικοινωνήσει με το γιατρό της για να καθοριστεί εάν πρέπει να διακοπεί η χρήση του FEM1.

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ)

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

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

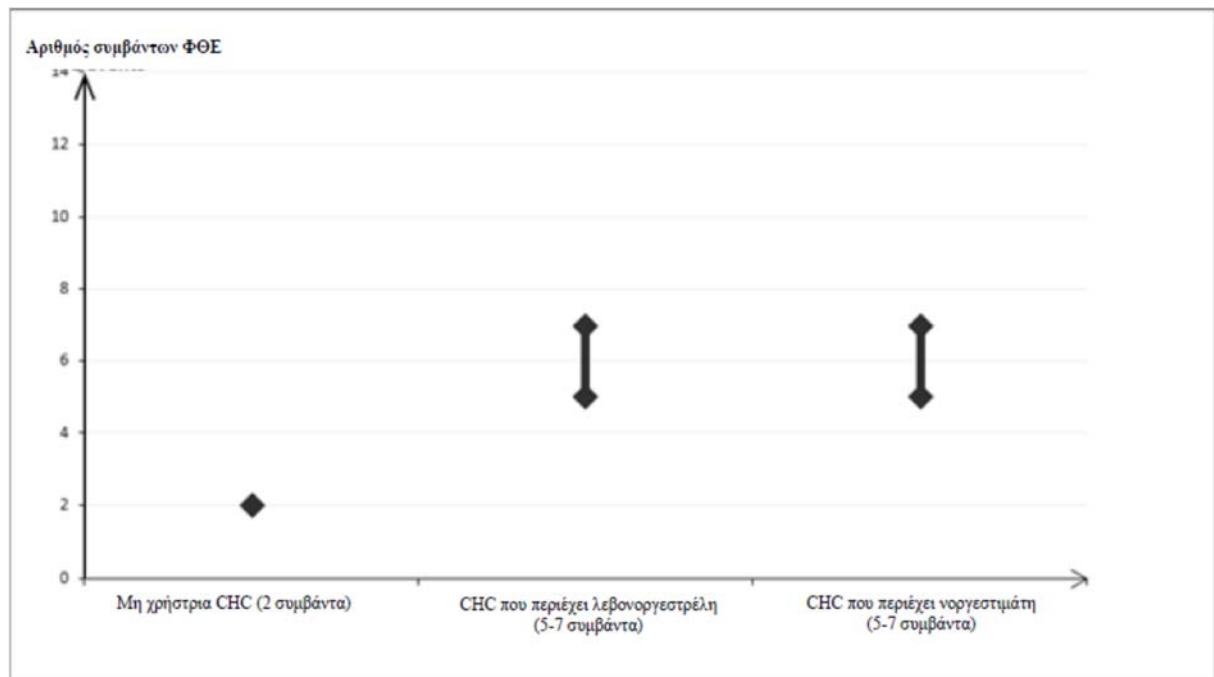
Εκτιμάται ότι από τις 10.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα CHC που περιέχει λεβονοργεστρέλη, περίπου 6¹ θα αναπτύξουν ΦΘΕ σε ένα έτος.

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ με χρήση CHCs που περιέχουν νοργεστιμάτη είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο με CHCs που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Αυτός ο αριθμός ΦΘΕ ετησίως είναι μικρότερος από τον αναμενόμενο αριθμό στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη μεταγεννητική περίοδο.

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

Αριθμός συμβάντων ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες σε ένα έτος



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

Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ

Ο κίνδυνος για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε χρήστες CHC μπορεί να αυξηθεί σημαντικά

¹ Μέσο σημείο της κλίμακας των 5-7 ανά 10.000 γυναίκες χρόνια, με βάση τον σχετικό κίνδυνο για CHC που περιέχουν λεβονοργεστρέλη έναντι της μη χρήσης της τάξης περίπου των 2,3 έως 3,6

σε μια γυναίκα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, ιδίως όταν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα).

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

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ	
Παράγοντας κινδύνου	Σχόλιο
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m ²)	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά καθώς αυξάνει ο ΔΜΣ. Ιδιαίτερος σημαντικό να εξεταστεί εάν άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι επίσης παρόντες.
Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζονα χειρουργική επέμβαση, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα πόδια ή στην πύελο, νευροχειρουργική επέμβαση, ή σοβαρό τραύμα Σημείωση: η προσωρινή ακινητοποίηση συμπεριλαμβανομένου του αεροπορικού ταξιδιού >4 ώρες μπορεί επίσης να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕ, ιδίως σε γυναίκες με άλλους παράγοντες κινδύνου	Σε αυτές τις καταστάσεις, συνιστάται να διακοπεί το επίθεμα/δισκίο/δακτύλιος (στην περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και να μην συνεχιστεί η χρήση του μέχρι δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια άλλη μέθοδος αντισύλληψης για να αποφευχθεί μια ακούσια κύηση. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο για αντιθρομβωτική θεραπεία εάν το FEMΙ δεν έχει διακοπεί εκ των προτέρων.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (φλεβική θρομβοεμβολή σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. πριν την ηλικία των 50 ετών).	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλή πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με ΦΘΕ	Καρκίνος, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και δρεπανοκυτταρική νόσος.
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών

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

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

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

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

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

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

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

- αιφνίδια εκδήλωση ανεξήγητης δύσπνοιας ή ταχύπνοιας,

- αιφνίδιο βήχα ο οποίος μπορεί να συσχετίζεται με αιμόπτυση,
- οξύ θωρακικό άλγος,
- σοβαρή κεφαλαλγία ή ζάλη,
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό.

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

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

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

Κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ)

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

Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ

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

Πίνακας: Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ	
<u>Παράγοντας κινδύνου</u>	<u>Σχόλιο</u>
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών
Κάπνισμα	Στις γυναίκες πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην καπνίζουν εάν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν ένα CHC. Στις γυναίκες άνω των 35 ετών που συνεχίζουν να καπνίζουν πρέπει να συνιστάται έντονα να χρησιμοποιούν μια διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης.
Υπέρταση	
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m ²)	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά καθώς αυξάνει ο ΔΜΣ. Ιδιαίτερος σημαντικός σε γυναίκες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (αρτηριακή θρομβοεμβολή σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. ηλικία κάτω των 50 ετών).	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλές πριν αποφασίσει για τη χρήση οποιουδήποτε CHC.
Ημικρανία	Η αύξηση στη συχνότητα ή την ένταση της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του CHC (η οποία μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου) μπορεί να αποτελέσει αιτία άμεσης διακοπής.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που συσχετίζονται με ανεπιθύμητα αγγειακά συμβάντα	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερομοκυστεϊναιμία, βαλβιδοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή, δυσλιποπρωτεϊναιμία και συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος.

Συμπτώματα ΑΘΕ

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

Τα συμπτώματα αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

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

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

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

- πόνο, δυσφορία, πίεση, καρηβαρία, αίσθημα συμπίεσης ή πληρότητας στον θώρακα, το χέρι ή κάτω από το στήθος,
- δυσφορία που εξαπλώνεται στην πλάτη, τη γνάθο, τον λαιμό, το χέρι, το στομάχι,
- αίσθημα πληρότητας, δυσπεψίας ή πνιγμονής,
- εφίδρωση, ναυτία, έμετος ή ζάλη,
- υπερβολική αδυναμία, ανησυχία ή δύσπνοια,
- γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

Ηπατικά αδενώματα

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί καλοήθεις όγκοι του ήπατος, και ακόμη πιο σπάνια, κακοήθεις όγκοι του ήπατος σε χρήστες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι οδήγησαν σε απειλητικές για τη ζωή ενδοκοιλιακές αιμορραγίες. Η πιθανότητα ηπατικού όγκου 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.

Καρκίνος μαστού

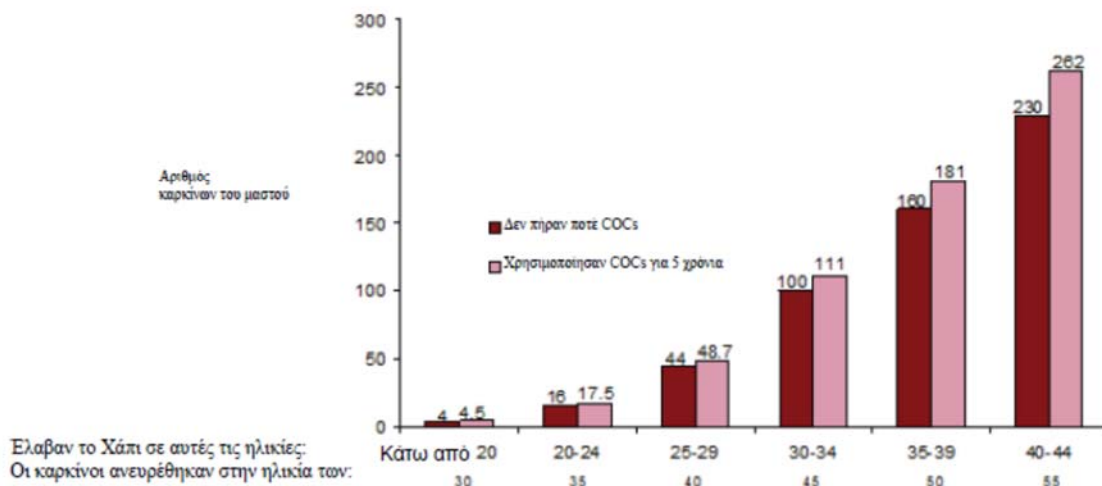
Μια μετα-ανάλυση από 54 επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι υπάρχει ελαφρά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR=1,24) διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά. Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε χρήστες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, στις βιολογικές επιδράσεις των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ή σε συνδυασμό και των δύο. Οι επιπρόσθετοι καρκίνοι του μαστού που διαγιγνώσκονται σε τρέχουσες χρήστες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ή σε γυναίκες που έχουν χρησιμοποιήσει συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά τα τελευταία 10 χρόνια είναι πιο πιθανό να είναι εντοπισμένοι στον μαστό από εκείνους σε γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, είτε λαμβάνουν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά είτε όχι. Ενώ αυτός ο κίνδυνος ιστορικού αυξάνεται με την ηλικία, ο επιπρόσθετος αριθμός διαγνώσεων καρκίνου του μαστού στις τρέχουσες και πρόσφατες χρήστες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών είναι μικρός σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού (βλέπε ραβδόγραμμα).

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού στις χρήστες συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών είναι η ηλικία που οι γυναίκες διακόπτουν το συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κατά τη διακοπή, τόσο περισσότεροι καρκίνοι του μαστού διαγιγνώσκονται. Η διάρκεια χρήσης είναι λιγότερο σημαντική και ο επιπρόσθετος κίνδυνος εξαφανίζεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των 10 ετών μετά τη διακοπή της χρήσης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, έτσι ώστε κατά 10 χρόνια να φαίνεται ότι δεν υπάρχει υπέρβαση.

Η πιθανή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού πρέπει να συζητηθεί με τη χρήστη και να σταθμιστεί έναντι των οφελών των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία ότι προσφέρουν ουσιαστική προστασία έναντι του κινδύνου ανάπτυξης ορισμένων άλλων καρκίνων (π.χ. καρκίνος των ωοθηκών και του ενδομητρίου).

Εκτιμώμενος σωρευτικός αριθμός καρκίνων του μαστού ανά 10.000 γυναίκες που διαγνώστηκαν σε 5 χρόνια χρήσης και έως 10 χρόνια μετά τη διακοπή των COCs, σε σύγκριση με τον αριθμό καρκίνων του μαστού που διαγνώστηκαν σε 10.000 γυναίκες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ COCs



Καρκίνος τραχήλου μήτρας

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).

Άλλοι όγκοι

Με τη χρήση υψηλότερων δόσεων συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών (50 μg αιθυνλιοιστραδιόλη) 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.

Αυξήσεις στην ALT

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ασθενείς υπό θεραπεία για λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, παρουσιάστηκαν αυξήσεις στην τρανσαμινάση (ALT) υψηλότερες από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) σημαντικά πιο συχνά σε γυναίκες που χρησιμοποιούν φάρμακα που περιέχουν αιθυνλιοιστραδιόλη όπως τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHCs) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Άλλες καταστάσεις

- Οι γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαίμια ή με σχετικό οικογενειακό ιστορικό, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας, όταν χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά.
- Παρόλο που έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε πολλές γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, οι κλινικά σημαντικές αυξήσεις ήταν σπάνιες. Δεν έχει εξακριβωθεί μια συσχέτιση μεταξύ των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών και της κλινικής υπέρτασης. Ωστόσο, εάν εμφανιστεί παρατεταμένη κλινικά σημαντική υπέρταση κατά τη διάρκεια της χρήσης ενός συνδυασμένου ορμονικού

αντισυλληπτικού, τότε είναι εύλογο για τον ιατρό να αποσύρει το συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό και χορηγήσει θεραπεία για την υπέρταση. Όπου κρίνεται κατάλληλο, η χρήση του συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού 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 κύηση και με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, αλλά δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απόδειξη αυτού του συσχετισμού για τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά: ίκτερος και/ή κνησμός συσχετιζόμενος με χολόσταση, χολολιθίαση, πορφυρία, συστηματικός ερυθρελάτης, λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χορεία του Sydenham, έρπης κήσεως, απώλεια ακοής σχετιζόμενη με ωτοσκλήρυνση, σοβαρή κατάθλιψη ή ιστορικό αυτής της κατάστασης.
- Σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοοίδημα, τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν συμπτώματα του αγγειοοιδήματος.
- Η καταθλιπτική διάθεση και η κατάθλιψη είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.8). Η κατάθλιψη μπορεί να είναι σοβαρή και είναι ένας πολύ γνωστός παράγοντας κινδύνου για αυτοκτονική συμπεριφορά και αυτοκτονία. Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευονται να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους σε περίπτωση αλλαγών της διάθεσης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας.
- Οξείες ή χρόνιες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσουν τη διακοπή της χρήσης συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μέχρι οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον τρεις μήνες, αφού οι δοκιμές ηπατικής λειτουργίας έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό, μετά από οποιαδήποτε ηπατίτιδα, πριν από τη χορήγηση συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού. Υποτροπή χολοστατικού ίκτερου, που έχει εμφανιστεί προηγουμένως κατά τη διάρκεια κύησης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης χρήσης στεροειδών του φύλου, απαιτεί τη διακοπή των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Η νόσος της χοληδόχου κύστης, συμπεριλαμβανομένων της χολοκυστίτιδας και της χολολιθίασης, έχουν σχετιστεί με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών 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 < 50 μg αιθυνιλοιστραδιόλη). Ωστόσο, οι διαβητικές γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα κατά το αρχικό στάδιο χρήσης συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών.
- Επιδείνωση της επιληψίας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας έχει σχετιστεί με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών.
- Περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί χλόασμα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό χλοάσματος κύησης. Γυναίκες με προδιάθεση για χλόασμα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο ή σε υπεριώδη ακτινοβολία ενώ λαμβάνουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά.

Όλες αυτές οι πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση αυτού του συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού. Κατά την παροχή συμβουλών στην επιλογή της(ων) μεθόδου(ων) αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι παραπάνω πληροφορίες.

Ιατρική εξέταση/γνωμάτευση

Πριν από την έναρξη ή επανέναρξη του FEMI, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού) και να αποκλείεται η περίπτωση κύησης. Πρέπει να μετريέται η αρτηριακή πίεση και να διενεργείται κλινική εξέταση, καθοδηγούμενη από τις αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Είναι σημαντικό να επισύρεται η προσοχή της γυναίκας στις πληροφορίες σχετικά με τη φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου του FEMI σε σύγκριση με άλλα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, των συμπτωμάτων ΦΘΕ και ΑΘΕ, των γνωστών παραγόντων κινδύνου και τι πρέπει να γίνει σε περίπτωση υποψίας θρόμβωσης.

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

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

Μειωμένη αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση π.χ. παράλειψης δισκίων (βλ. παράγραφο 4.2), εμέτου (βλ. παράγραφο 4.2) ή ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.5).

Ακανόνιστες αιμορραγίες

Με όλα τα συνδυασμένα ορμονικά 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 ακανόνιστες αιμορραγίες παραμένουν ή εμφανίζονται ενώ έχουν προηγηθεί κανονικοί κύκλοι, τότε πρέπει να εξετάζονται μη ορμονικές αιτίες και να λαμβάνονται επαρκή διαγνωστικά μέτρα για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας ή κύησης. Τα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν απόξεση.

Σε μερικές γυναίκες, η αιμορραγία εκ διακοπής μπορεί να μην εμφανιστεί κατά τη διάρκεια του διαστήματος κατά το οποίο δεν λαμβάνονται δισκία. Εάν το συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό έχει ληφθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, είναι απίθανο η γυναίκα να είναι έγκυος. Ωστόσο, εάν το συνδυασμένο ορμονικό 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 κύηση πριν συνεχιστεί η χρήση του συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού.

Έκδοχα

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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 ομιπτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αυξήσεις στην ALT (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Συνεπώς, οι χρήστες του FEMI πρέπει να μεταβούν σε μία εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη μόνο με προγεσταγόνο ή μη ορμονικές μεθόδους) πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με αυτό το συνδυαστικό φαρμακευτικό σχήμα. Η λήψη του FEMI μπορεί να ξαναρχίσει 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με αυτό το συνδυαστικό φαρμακευτικό σχήμα.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο FEMI

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

Διαχείριση

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

Βραχυπρόθεσμη θεραπεία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία με φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα πρέπει να χρησιμοποιούν προσωρινά μια μέθοδο φραγμού ή κάποια άλλη αντισυλληπτική μέθοδο επιπρόσθετα του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού. Η μέθοδος φραγμού πρέπει να χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης της φαρμακευτικής θεραπείας και για 28 ημέρες μετά τη διακοπής της.

Αν η φαρμακευτική θεραπεία συνεχιστεί για μετά το τέλος των δισκίων των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, η επόμενη συσκευασία συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών πρέπει να ξεκινήσει αμέσως μετά την προηγούμενη, χωρίς το σύνθημα χωρίς δισκία διάστημα.

Μακροχρόνια θεραπεία

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

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

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

Βαρβιτουρικά, βοσεντάνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, ριφαμπικίνη και τα φάρμακα για τον HIV ριτοναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη, και πιθανότατα επίσης φελβαμάτη, γκριζεοφουλβίνη, οξυκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη και προϊόντα που περιέχουν το φυτικής προέλευσης φάρμακο St. John's Wort (*Hypericum perforatum*/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο).

Ουσίες με ποικίλες επιδράσεις στην κάθαρση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών
Όταν συγχορηγούνται με συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, πολλοί συνδυασμοί αναστολέων πρωτεάσης/HIV και μη νουκλεοσιδικού αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, συμπεριλαμβανομένων συνδυασμών με αναστολείς HCV, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ορού των οιστρογόνων ή των προγεστερονών στο πλάσμα. Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών μπορεί να είναι κλινικά σχετικό σε ορισμένες περιπτώσεις.

Συνεπώς, οι συνταγογραφικές πληροφορίες των συγχορηγούμενων φαρμάκων HIV/HCV πρέπει να συμβουλευόνται προκειμένου να αναγνωρίζονται πιθανές αλληλεπιδράσεις και τυχόν σχετικές συστάσεις. Σε περίπτωση οποιασδήποτε αμφιβολίας, οι γυναίκες υπό θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης ή μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης πρέπει να χρησιμοποιούν μια επιπρόσθετη αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

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

Η κλινική συσχέτιση πιθανών αλληλεπιδράσεων με αναστολείς ενζύμων παραμένει άγνωστη.

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

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

Επιδράσεις του FEMI σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

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.

Τα επίπεδα του φυλλικού στον ορό μπορεί να μειωθούν με τη θεραπεία με από του στόματος αντισυλληπτικά. Αυτό μπορεί να έχει κλινική σημασία εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος λίγο μετά τη διακοπή των από του στόματος αντισυλληπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Εάν η γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης του FEMI, η επιπρόσθετη λήψη πρέπει να διακοπεί. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών σε παιδιά γυναικών που έκαναν χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιείχαν αιθυνλιοστραδιόλη πριν την κύηση, αλλά ούτε και τερατογόνο δράση από την κατά λάθος λήψη συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιείχαν αιθυνλιοστραδιόλη κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της κύησης. Ο αυξημένος κίνδυνος για ΦΘΕ κατά τη μεταγεννητική περίοδο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επανέναρξη του FEMI (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

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.

Γονιμότητα

Το FEMI ενδείκνυται για την πρόληψη της κύησης. Για πληροφορίες σχετικά με την αναστροφή της γονιμότητας, βλ. παράγραφο 5.1.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το FEMI δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ο παρακάτω πίνακας αναγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που έχουν αναφερθεί με τη χρήση του FEMI σε κλινικές δοκιμές ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία των δισκίων νοργεστιμάτης και αιθυνλιοστραδιόλης.

Οι αναγραφόμενες κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιούν την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα
--

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κατηγορία συχνότητας	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
συχνές	ουρολοίμωξη, λοίμωξη του κόλπου
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	
σπάνιες μη γνωστές ¹	κύστη μαστού καρκίνος μαστού ² , ηπατικό αδένωμα ² , καλόηθες νεόπλασμα μαστού ² , εστιακή οζώδης υπερπλασία ² , ιναδένωμα μαστού ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
συχνές	υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
συχνές όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές ¹	κατακράτηση υγρών διακύμανση σωματικού βάρους, μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη διαταραχή όρεξης δυσλιπιδαιμία ¹
Ψυχιατρικές διαταραχές	
συχνές όχι συχνές	κατάθλιψη, νευρικότητα, μεταβληθείσα διάθεση, αϋπνία άγχος, διαταραχή της γενετήσιας ορμής
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
πολύ συχνές συχνές όχι συχνές μη γνωστές ¹	κεφαλαλγία ημικρανία, ζάλη συγκοπή, παραισθησία σπασμός ¹
Οφθαλμικές διαταραχές	
όχι συχνές μη γνωστές ¹	οπτική διαταραχή, ξηροφθαλμία δυσανεξία των φακών επαφής ¹
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
σπάνιες	ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
όχι συχνές σπάνιες	αίσθημα παλμών ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές	θρόμβωση ² , υπέρταση, έξαψη φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή ² συμπεριλαμβανομένων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θρόμβωσης αγγείου του αμφιβληστροειδούς, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εν τω βάθει θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σύνδρομο Budd Chiari ^{1,8}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
όχι συχνές	δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	διαταραχή του γαστρεντερικού ^{3,4} , έμετος ⁵ , διάρροια ⁵ , ναυτία ⁴

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
συχνές σπάνιες	γαστρεντερικό άλγος, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
σπάνιες	ηπατίτιδα ²
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
συχνές όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές ¹	ακμή, εξάνθημα αλωπεκία, υπερτρίχωση, κνίδωση, κνησμός, ερύθημα, δυσχρωματισμός δέρματος υπεριδρωσία, αντίδραση από φωτοευαισθησία αγγειοοίδημα ¹ , οζώδες ερύθημα ¹ , νυκτερινοί ιδρώτες ¹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
συχνές όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί, πόνος άκρου, οσφυαλγία ⁶ μυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
πολύ συχνές συχνές όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές ¹	δυσμηνόρροια ⁴ , μητρορραγία ⁴ , μη φυσιολογική αιμορραγία εκ διακοπής ⁴ αμηνόρροια ⁴ , έκκριση γεννητικών οργάνων, μαστοδυνία, έκκριση μαστού, διόγκωση μαστού, κύστη ωοθήκης, αιδοιοκολπική ξηρότητα, δυσπλασία τραχήλου (μήτρας) ² κολπικό έκκριμα αναστολή γαλουχίας ¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
συχνές	θωρακικό άλγος, οίδημα, καταστάσεις εξασθένισης ⁷
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές όχι συχνές	σωματικό βάρος αυξημένο σωματικό βάρος μειωμένο

¹ Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) μετά την κυκλοφορία δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Επομένως, η πραγματική επίπτωση αυτών των συμβάντων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

² Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και αντίστοιχη σχετική επικεφαλίδα.

³ Αναφέρθηκε ως ναυτία ή έμετος.

⁴ Η επίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου (ADR) αναφέρεται ανά κύκλο, η κατηγορία συχνότητας βασίζεται στην υψηλότερη συγκεντρωτική επίπτωση στον 1^ο κύκλο θεραπείας.

⁵ Η επίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου (ADR) αναφέρεται ανά κύκλο, η κατηγορία συχνότητας βασίζεται στην υψηλότερη συγκεντρωτική επίπτωση στον 12^ο κύκλο θεραπείας.

⁶ Αυτή η υπολογιζόμενη τιμή επίπτωσης μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερη από την πραγματική επίπτωση, καθώς περισσότεροι από 1 όροι συμβάντος που αναφέρθηκαν στην ίδια δοκιμή κωδικοποιήθηκαν στον προτιμώμενο όρο MedDRA για την «οσφυαλγία». Είναι πιθανό το(α) ίδιο(α) άτομο(α) να ανέφερε(αν) περισσότερους από 1 όρους συμβάντος και επομένως μπορεί να υπολογίζονται περισσότερες από μία φορές για τον Προτιμώμενο Όρο της

- «Οσφυαλγίας».
- ⁷ Όρος υψηλότερου επιπέδου, η κατηγορία συχνότητας βασίζεται στην επίπτωση του πιο συχνού προτιμώμενου όρου εντός του όρου υψηλότερου επιπέδου των καταστάσεων εξασθένισης από συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών δοκιμών, δηλαδή κόπωση.
- ⁸ Συμπεριλαμβανομένης επίσης της θρόμβωσης της ηπατικής φλέβας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

«Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση», έχουν αναφερθεί σε χρήστες συνδυασμένων ορμονικών 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 ορμονικών 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 ορμονικών 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 χρήστες συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Επειδή ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ο επιπλέον αριθμός είναι μικρός σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Δεν είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.

Αλληλεπιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από οξεία κατάποση μεγάλων δόσεων από του στόματος αντισυλληπτικών. Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο και, σε νεαρά κορίτσια, κολπική αιμορραγία. Δεν υπάρχουν antidotes και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Προγεσταγόνα και οιστρογόνα, σταθεροί συνδυασμοί, κωδικός ATC: G03AA11

Μηχανισμός δράσης

Το FEMI ασκεί τη δράση του μέσω του μηχανισμού καταστολής της γοναδοτροπίνης από τις οιστρογονικές και προεμμηνορροϊκές δράσεις της αιθυνιλοιστραδιόλης και της νοργεστιμάτης. Η αντισυλληπτική δράση του FEMI βασίζεται στην αλληλεπίδραση διάφορων παραγόντων, οι πιο σημαντικοί από τους οποίους φαίνεται να είναι η αναστολή της ωορρηξίας και οι μεταβολές στο ενδομήτριο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες του υποδοχέα και της δεσμευτικής σφαιρίνης των φυλετικών ορμονών (SHBG), καθώς και μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, έχουν δείξει ότι τόσο η νοργεστιμάτη (NGM) όσο και η νορελγεστρομίνη, ο κύριος μεταβολίτης της νοργεστιμάτης στον ορό μετά από χορήγηση από του στόματος, επιδεικνύει υψηλή προεμμηνορροϊκή δραστηριότητα με ελάχιστη ενδογενή ανδρογονικότητα, η οποία επεξηγεί την επιλεκτική δράση της νοργεστιμάτης/αιθυνιλοιστραδιόλης. Η νοργεστιμάτη, σε συνδυασμό με αιθυνιλοιστραδιόλη, δεν εξουδετερώνει τις επαγόμενες από οιστρογόνα αυξήσεις στην SHBG, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στον ορό σε σύγκριση με την αρχική εκτίμηση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Νοργεστιμάτη

Απορρόφηση: Μετά από χορήγηση από του στόματος, η νοργεστιμάτη απορροφάται ταχέως. Μετά από εφάπαξ ή πολλαπλή (τρεις κύκλοι) χορήγηση των νοργεστιμάτη/αιθυνιλοιστραδιόλη, οι συγκεντρώσεις της νοργεστιμάτης στον ορό παραμένουν κάτω από όριο ποσοτικοποίησης του ποσοτικού προσδιορισμού (0,1 ng/ml), οι μεταβολίτες της νοργεστιμάτης, η νορελγεστρομίνη και η νοργεστρέλη, ανευρίσκονται σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία, φτάνοντας στις μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό περίπου 1,5 ώρα μετά τη δόση. Η αύξηση της C_{max} και της AUC για τη νορελγεστρομίνη είναι ανάλογη με τη δόση μετά από χορήγηση 0,180 έως 0,250 mg νοργεστιμάτης.

Κατανομή: Η νορελγεστρομίνη και η νοργεστρέλη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό (> 97%) με τις πρωτεΐνες του ορού. Η νορελγεστρομίνη συνδέεται με τη λευκωματίνη, αλλά όχι με την SHBG, ενώ η νοργεστρέλη συνδέεται κυρίως με την SHBG και σε πολύ μικρότερη έκταση με τη λευκωματίνη.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη σύνδεσης της νορελγεστρομίνης με την SHBG είναι μοναδική σε σύγκριση με άλλα προγεσταγόνα στα από του στόματος αντισυλληπτικά και διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ενίσχυση της βιολογικής δραστηριότητάς της. Αντίθετα, η νοργεστρέλη που σχηματίζεται από τη νοργεστιμάτη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την SHBG, το οποίο περιορίζει τη βιολογική δραστηριότητά της.

Βιομετασχηματισμός: Η νοργεστιμάτη μεταβολίζεται ταχέως μέσω μηχανισμών πρώτης διόδου (εντερικός και/ή ηπατικός) σε νορελγεστρομίνη (οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό παρατηρούνται μέσα σε 2 ώρες) και νοργεστρέλη, οι οποίες είναι αμφοτέρως φαρμακολογικά δραστικά προγεσταγόνα.

Αποβολή: Τόσο η νορελγεστρομίνη όσο και η νοργεστρέλη μεταβολίζονται στη συνέχεια και οι μεταβολίτες τους αποβάλλονται μέσω των νεφρών και των κοπράνων. Οι τιμές των χρόνων ημίσειας ζωής αποβολής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 24,9 ώρες για τη νορελγεστρομίνη και 45 ώρες για τη νοργεστρέλη. Μετά από τη χορήγηση ¹⁴C-νοργεστιμάτης, το 47% της χορηγούμενης ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα και το 37% στα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική Σταθεροποιημένης Κατάστασης: Μετά από χορήγηση 0,250 mg νοργεστιμάτης/ 0,035 mg αιθυνλιοιστραδιόλης, η μέση AUC_{0-24h} σε σταθεροποιημένη κατάσταση, με βάση τα επίπεδα της μη συνδεδεμένης SHBG στον ορό, ήταν 18,1 h ng/ml για τη νορελγεστρομίνη και 3,64 h ng/ml για τη νοργεστρέλη. Η AUC για τη νοργεστρέλη έπειτα από τη χορήγηση 0,250 mg νοργεστιμάτης / 0,035 mg αιθυνλιοιστραδιόλης, αντιστοιχεί στην έκθεση μετά από μια δόση λεβονοργεστρέλης περίπου 30 μικρογραμμάρια σε συνδυασμό με αιθυνλιοιστραδιόλη.

Αιθυνλιοιστραδιόλη

Απορρόφηση: Μετά από χορήγηση από το στόμα, η αιθυνλιοιστραδιόλη απορροφάται ταχέως. Οι συγκεντρώσεις της αιθυνλιοιστραδιόλης στον ορό είναι μετρήσιμες εντός 0,5 ωρών από τη χορήγηση της δόσης, φθάνοντας στα μέγιστα επίπεδα περίπου 1,2 ώρες μετά τη δόση.

Κατανομή: Η αιθυνλιοιστραδιόλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τη λευκωματίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός: Η αιθυνλιοιστραδιόλη μεταβολίζεται σε διάφορους υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και στα γλυκουρονίδια τους και σε θειικά συζεύγματα.

Αποβολή: Η αιθυνλιοιστραδιόλη μεταβολίζεται στη συνέχεια και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται μέσω των νεφρών και των κοπράνων. Οι τιμές των χρόνων ημίσειας ζωής αποβολής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 10 έως 15 ώρες για την αιθυνλιοιστραδιόλη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτός από τις αναμενόμενες επιπτώσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα, τα προκλινικά δεδομένα δεν καταδεικνύουν συγκεκριμένους κινδύνους για τον άνθρωπο, όταν το προϊόν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες δοσολογίας. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα στεροειδή του φύλου μπορούν να ενισχύσουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Κροσποβιδόνη (E1202)
Λάκα ινδικοκαρμίνιου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε την κυψέλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ταινία (Strip) από PVC/PVDC/αλουμίνιο. Κάθε ταινία περιέχει 21 δισκία. Η εξωτερική συσκευασία περιέχει 1x21 ή 3x21 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VI.REL Pharma Srl
Corso Vinzaglio 12 bis – 10121 Torino
Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:
Κύπρος:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες (www.moh.gov.cy/phs)