

เน็กซ์สเทลลิส™

ผลิตภัณฑ์ยานี้อยู่ภายใต้การเฝ้าติดตามเพิ่มเติม ซึ่งจะช่วยให้สามารถระบุข้อมูลความปลอดภัยใหม่ได้อย่างรวดเร็ว บุคลากรทางการแพทย์จะได้รับการร้องขอให้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัย ดูหัวข้อ 4.8 สำหรับวิธีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม เน็กซ์สเทลลิส 3 มิลลิกรัม/15 มิลลิกรัม

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดออกฤทธิ์สีชมพูแต่ละเม็ดประกอบด้วย ทรอสไฟรีโนน 3 มิลลิกรัม และเอสเตตรอล โมโนไฮเดรต 15 มิลลิกรัม ซึ่งเทียบเท่ากับเอสเตตรอล 14.2 มิลลิกรัม

ยาเม็ดแป้งสีขาวแต่ละเม็ดไม่มีตัวยาออกฤทธิ์

สารเพิ่มปริมาณที่มีผลซึ่งรู้จักกันดี

ยาเม็ดออกฤทธิ์สีชมพูแต่ละเม็ดประกอบด้วย แลคโตส โมโนไฮเดรต 40 มิลลิกรัม

ยาเม็ดแป้งสีขาวแต่ละเม็ดประกอบด้วย แลคโตส โมโนไฮเดรต 68 มิลลิกรัม

สำหรับรายการสารเพิ่มปริมาณทั้งหมด ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (ยาเม็ด)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มที่มีตัวยาออกฤทธิ์สีชมพู มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร กลม นูนสองด้านโดยมีโลโก้รูปหยดน้ำอยู่ด้านหนึ่ง

ยาเม็ดแป้งเคลือบฟิล์มมีสีขาวถึงขาวปนเหลือง มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร กลม นูนสองด้านโดยมีโลโก้รูปหยดน้ำอยู่ด้านหนึ่ง

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

การตัดสินใจสั่งจ่ายยาเน็กซ์สเทลลิส ควรคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงในปัจจุบันของผู้หญิงแต่ละคน โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (Venous Thromboembolism; VTE) และความเสี่ยงต่อ VTE ที่เน็กซ์สเทลลิสมีเป็นอย่างไร เมื่อเปรียบเทียบกับยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอื่นๆ (Combined Hormonal Contraceptives; CHCs) (ดูหัวข้อ 4.3 และ 4.4)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

วิธีการใช้เน็กซ์สเทลลิส

โดยการรับประทาน

รับประทานวันละ 1 เม็ดติดต่อกัน 28 วัน ต้องรับประทานยาเม็ดนี้ทุกวันในเวลาเดียวกัน หากจำเป็น ให้รับประทานพร้อมกับน้ำเล็กน้อย ให้รับประทานตามลำดับที่แสดงบนแผงบลิสเตอร์ แต่ละแผง ให้เริ่มด้วยยาเม็ดออกฤทธิ์สีชมพู 24 เม็ด แล้วตามด้วยยาเม็ดแป้งสีขาว 4 เม็ด ในวันถัดจากยาเม็ดสุดท้ายของแผงก่อนหน้า ให้เริ่มแผงใหม่

มี ส ตี ก เก อ ร ที่ ระ บู 7 วัน ใน ร อบ สั ป ต า ห์ ให้ ม า ให้ติดสติ๊กเกอร์ของวันในรอบสัปดาห์ที่ตรงกับวันแรกที่รับประทานยาครั้งแรกบนบลิสเตอร์ยาเม็ด เพื่อเป็นตัวบ่งชี้ว่ารับประทานยาเมื่อไร

การมีประจำเดือนภายหลังการหยุดยา มักจะเริ่มในวันที่ 2-3 หลังจากเริ่มยาเม็ดแป้งสีขาว และอาจยังไม่หมดก่อนเริ่มรับประทานยาในแผงต่อไป ดู ‘การควบคุมรอบประจำเดือน’ ในหัวข้อ 4.4

วิธีการเริ่มต้นใช้เน็กซ์สเทลลิส

- กรณีก่อนหน้านี้ ไม่ได้ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน (ในเดือนที่ผ่านมา)

การรับประทานยาเม็ดต้องเริ่มในวันที่ 1 ของรอบประจำเดือนของg กล่าวคือ วันแรกของการมีประจำเดือน และเมื่อทำเช่นนี้ ก็ไม่จำเป็นต้องใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นเพิ่มเติม

หาก รับประทานยาเม็ดแรกในวันที่ 2 ถึง 5 ของการมีประจำเดือน ยานี้จะไม่มีผลจนกว่าหลังจากได้รับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สีชมพู 7 วันแรกติดต่อกัน ดังนั้น

จึงต้องใช้วิธีคุมกำเนิดที่เชื่อถือได้ เช่น ถุงยางอนามัย ในช่วง 7 วันแรกนี้ ควรพิจารณาความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มรับประทานเน็กซ์เทลลิส

- การเปลี่ยนจาก CHC (ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแบบรับประทาน (Combined oral contraceptive; COC), วงแหวนสอดช่องคลอด หรือแผ่นแปะผิวหนัง)

ผู้ใช้อาควรเริ่มรับประทานเน็กซ์เทลลิสในวันรุ่งขึ้นหลังจากรับประทานยาเม็ด COC เม็ดสุดท้ายที่มีตัวยาออกฤทธิ์ของคุณก่อนหน้านี้ (ยาเม็ดสุดท้ายที่มีสารออกฤทธิ์) แต่อย่างช้าที่สุดในวันถัดจากหยุดรับประทานยาหรือยาเม็ดแบ่งโดยปกติของยา COC ก่อนหน้านี้

ในกรณีที่ในช่วงแหวนสอดช่องคลอดหรือแผ่นแปะผิวหนัง คุณควรเริ่มรับประทานเน็กซ์เทลลิสในวันที่เอาวงแหวนหรือแผ่นแปะออก แต่อย่างช้าที่สุดเมื่อถึงกำหนดใช้วงแหวนหรือแผ่นแปะครั้งต่อไป

- การเปลี่ยนจากยาที่มีโปรเจสโตเจนเท่านั้น (ยาเม็ด ยาฉีด ยาฝังที่มีโปรเจสโตเจนเท่านั้น) หรือจากการใช้ห่วงอนามัยที่ปลดปล่อยโปรเจสโตเจน (Intrauterine system; IUS)

ผู้ใช้อาจเปลี่ยนจากยาเม็ดที่มีโปรเจสโตเจนอย่างเดียวยังวันใดก็ได้ (เปลี่ยนจากยาฝังหรือห่วงอนามัยในวันที่เอายาฝังหรือห่วงอนามัยออก หรือเปลี่ยนจากยาฉีดเมื่อถึงกำหนดฉีดยาครั้งต่อไป) แต่ในทุกกรณีเหล่านี้ ยังแนะนำให้ผู้ใช้ยาใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีวางกันเพิ่มเติมในช่วง 7 วันแรกต่อเนื่องกันของการรับประทานยาเม็ด

- หลังจากการยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสแรก

ผู้หญิงสามารถเริ่มใช้ยาได้ทันที เมื่อใช้ยาแล้ว ไม่จำเป็นต้องใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นเพิ่มเติม

- หลังจากการคลอดหรือการยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สอง

ผู้ใช้อาควรเริ่มใช้ยาระหว่างวันที่ 21 ถึง 28 หลังการคลอดหรือการยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สอง เมื่อเริ่มใช้ยาหลังจากนี้ ควรใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีวางกันเพิ่มเติมในช่วง 7 วันแรกที่รับประทานยานี้ อย่างไรก็ตาม หากมีเพศสัมพันธ์แล้ว ต้องแน่ใจว่าไม่มีการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มใช้ CHC จริง หรือจะต้องรอวันแรกของช่วงเวลาที่มenses ประจำเดือน

สำหรับสตรีให้นมบุตร ดูหัวข้อ 4.6

การจัดการเมื่อลืมนับประทานยาเม็ด

ผู้ช้ยสามารถยกเลิกการใช้ยาเม็ดบั้งสีขาวในแถวสุดท้ายของบลิสเตอร์ได้ อย่างไรก็ตามควรทิ้งยาเม็ดบั้งเหล่านี้เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ระยะยาเม็ดบั้งยืดยาวออกไปโดยไม่ตั้งใจ

คำแนะนำต่อไปสำหรับการลืมนับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่เท่านั้น:

หากผู้ช้ยรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่ล่าช้า แต่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง ฤทธิ์การคุมกำเนิดจะไม่ลดลง ควรรับประทานยาเม็ดทันทีที่นึกขึ้นได้ และควรรับประทานยาเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ

หากผู้ช้ยรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่ล่าช้า เกินกว่า 24 ชั่วโมง ฤทธิ์การคุมกำเนิดอาจลดลง เมื่อลืมนับประทานยาเม็ดควรทำตามคำแนะนำพื้นฐานสองข้อต่อไปนี้:

1. ช่วงเวลารับประทานยาเม็ดที่ปราศจากฮอร์โมนที่แนะนำคือ 4 วัน และต้องไม่หยุดรับประทานยาต่อเนื่องกันเกิน 7 วัน
2. จำเป็นต้องรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน เพื่อให้ยับยั้งกระบวนการตกไข่ ที่เป็นกระบวนการที่เกิดจากการทำงานร่วมกันของสมองส่วนไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่

ดังนั้น ขอแนะนำให้ปฏิบัติตามทุกวัน ดังต่อไปนี้

วันที่ 1-7 ของรอบประจำเดือน

ผู้ช้ย ควรรับประทานยาเม็ดที่ลืมนับเม็ดสุดท้ายทันทีที่นึกขึ้นได้ แม้ว่าการทำเช่นนี้หมายถึงการรับประทานยาสองเม็ดพร้อมกันก็ตาม จากนั้นให้รับประทานยาเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ นอกจากนี้ ควรใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีขวางกัน เช่น ถุงยางอนามัย จนกว่าจะรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่ต่อเนื่องจนครบ 7 วัน หากมีเพศสัมพันธ์ใน 7 วันก่อนหน้า ควรพิจารณาความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์ ยิ่งลืมนับประทานยาเม็ดมากเม็ด และยิ่งยาเม็ดอยู่ใกล้ระยะของยาเม็ดบั้งมากเท่าใด ความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ก็จะสูงขึ้นเท่านั้น

วันที่ 8-17 ของรอบประจำเดือน

ผู้ช้ย ควรรับประทานยาเม็ดที่ลืมนับเม็ดสุดท้ายทันทีที่นึกขึ้นได้ แม้ว่าการทำเช่นนี้หมายถึงการรับประทานยาสองเม็ดพร้อมกันก็ตาม จากนั้นให้รับประทานยาเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ หากรับประทานยาเม็ดอย่างถูกต้องใน 7 วันก่อนลืมนับประทานยาเม็ดแรก ก็ไม่จำเป็นต้องใช้ความระมัดระวังในการคุมกำเนิดเป็นพิเศษ อย่างไรก็ตาม หากลืมนับประทานยามากกว่า 1 เม็ด ควรใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ จนกว่าจะรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัชมพู่ต่อเนื่องครบ 7 วัน

วันที่ 18-24 ของรอบประจำเดือน

ความเสี่ยงต่อความสามารถของยาที่ลดลงใกล้จะเกิดขึ้น เนื่องจากระยะการให้ยาเม็ดแบ่งกำลังใกล้เคียงเข้ามา อย่างไรก็ตาม สามารถป้องกันการคุมกำเนิดที่ลดลงที่ได้ด้วยการปรับตารางการรับประทานยาเม็ด โดย การ ปฏิบัติ ตาม หนึ่งใน สอง ตัว เลือก ต่อไป นี้ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ความระมัดระวังในการคุมกำเนิดเป็นพิเศษโดยมีเงื่อนไขว่า ใน 7 วันก่อนการลื้รับประทานยาเม็ดแรก ผู้ใช้ยาได้รับประทานยาทุกเม็ดอย่างถูกต้อง หากไม่เป็นเช่นนั้น ควรปฏิบัติตามตัวเลือกแรกจากสองตัวเลือกนี้ และใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ จนกว่าจะรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพูต่อเนื่องครบ 7 วัน เช่นกัน

1. ผู้ใช้ยา ควร รับประทาน ยา เม็ด ที่ ลี ม เม็ด สด ท้าย ทัน ที่ ที่ นี ก ขึ้น ได้ แม้ว่าการทำเช่นนี้หมายถึงการรับประทานยาสองเม็ดพร้อมกันก็ตาม จากนั้นก็รับประทานยาเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ จนกว่ายาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพูจะรับประทานจนหมด ต้องทั้งยาเม็ดแบ่งสีขาว 4 เม็ดในแถวสุดท้าย และต้องเริ่มแผงบลิสเตอร์แผงต่อไปทันที ผู้รับประทานยา อาจ ไม่มี ประจํา เตือน ภาย หลัง การ หยุด ยา จนกว่าจะรับประทานยาส่วนยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพูของแผงที่สองหมด แต่อาจมีเลือดออกกระปิตกระปอยออกมาในวันที่รับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพู
2. ผู้ใช้ยาควรหยุดการรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพูจากแผงบลิสเตอร์ที่รับประทานอยู่ จากนั้น ควร รับประทาน ยา เม็ด แบ่ง สี ขาว ใน แถว สุดท้าย นาน 4 วัน ซึ่ง 4 วันนี้รวมถึงวันที่ลื้รับประทานยาเม็ดด้วย แล้วจึงรับประทานยาในแผงบลิสเตอร์แผงต่อไป

หากผู้ใช้ยาลื้รับประทานยาเม็ด และไม่มีประจำเดือนภายหลังการหยุดยาในช่วงของยาเม็ดแบ่ง ควรพิจารณาความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์

คำแนะนำในกรณีที่มีอาการผิดปกติต่อกระเพาะอาหารและลำไส้

ในกรณีที่มีอาการผิดปกติต่อกระเพาะอาหารและลำไส้อย่างรุนแรง (เช่น อาเจียนหรือท้องร่วง) การดูดซึมยาอาจไม่สมบูรณ์และควรใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นเพิ่มเติม หากเกิดการอาเจียนภายใน 3-4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพู ควรรับประทานยาเม็ดใหม่ (ยาเม็ดทดแทน) โดยเร็วที่สุด หากเป็นไปได้ ควรรับประทานยาเม็ดใหม่ที่มีตัวยาออกฤทธิ์สั้ชมพูที่ใช้ทดแทนนี้ภายใน 24 ชั่วโมงของเวลารับประทานยาเม็ดโดยปกติ หากผ่านไปนานกว่า 24 ชั่วโมง จะใช้คำแนะนำเกี่ยวกับยาเม็ดที่ลื้รับประทาน คือ “การจัดการเมื่อลื้รับประทานยาเม็ด” ตามที่ระบุในหัวข้อ 4.2 หากผู้ใช้ยาไม่ต้องการเปลี่ยนตารางการรับประทานยาเม็ดตามปกติของตนเอง ต้องรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สั้ชมพูเพิ่มเติมจากแผงบลิสเตอร์แผงอื่น

วิธีเลื่อนประจำเดือนภายหลังการหยุดยา

เพื่อชะลอประจำเดือน ควรรับประทานยาเน็กซ์สเทลลิสแผงบลิสเตอร์ต่อไป โดยไม่ต้องรับประทานยาเม็ดแบ่งสีขาวจากแผงที่รับประทานอยู่

สามารถเลื่อนประจำเดือนได้นานเท่าที่ต้องการจนกว่าจะถึงยาเม็ดออกฤทธิ์ที่เข้มงวดที่สุดในแผงที่สองระหว่างการเลื่อนประจำเดือน ผู้ใช้ยาอาจมีเลือดเล็ดออกมาหรือมีเลือดออกกระปริดกระปอย และจะกลับมารับประทานเน็กซ์เทลลิสตามปกติหลังจากระยะยาเม็ดแข็ง

ในการเปลี่ยนวันที่มีประจำเดือนไปเป็นวันอื่นในสัปดาห์แทนวันที่ผู้ใช้ยาคู่เคยกับกำหนดวันที่มีประจำเดือนโดยปกติ ควรจะลดระยะยาเม็ดแข็งที่กำลังจะมาถึงได้มากวันตามที่ผู้ใช้ยาต้องการ ยิ่งช่วงเวลารับประทานยาเม็ดแข็งสั้นลงเท่าใด ความเสี่ยงที่ผู้ใช้ยาจะไม่มีประจำเดือนภายหลังการหยุดยา และมีเลือดเล็ดออกมารวมทั้งมีเลือดออกกระปริดกระปอยในระหว่างที่รับประทานยาแผงต่อมาก็จะยิ่งสูงขึ้น (เช่นเดียวกับกรณีชะลอประจำเดือน)

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

เน็กซ์เทลลิสไม่มีข้อบ่งชี้ในหญิงหมดประจำเดือน

ภาวะไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาเน็กซ์เทลลิสอย่างเฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ผู้หญิงที่มีภาวะไตล้มเหลวอย่างรุนแรงห้ามรับประทานเน็กซ์เทลลิส (ดูหัวข้อ 4.3).

ภาวะตับบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาการรับประทานเน็กซ์เทลลิสทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ผู้หญิงที่เป็นโรคตับอย่างรุนแรงห้ามรับประทานเน็กซ์เทลลิส トラバドที่ค่าการทำงานของตับยังไม่กลับสู่ภาวะปกติ (ดูหัวข้อ 4.3)

กลุ่มผู้หญิงวัยเด็ก

เน็กซ์เทลลิสมีข้อบ่งชี้หลังจากมีประจำเดือนเท่านั้น ยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของเน็กซ์เทลลิสในวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 16 ปี

4.3 ข้อห้ามใช้

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางระบาดวิทยาสำหรับ CHC ที่มีเอสเตอรอล, ข้อห้ามใช้ CHC ที่มีเอทินิลเอสตราไดออลจึงสามารถนำมาใช้ได้กับการรับประทานเน็กซ์เทลลิส ไม่ควรใช้ CHC ในสภาวะต่อไปนี้ หากเกิดสภาวะใดๆ ต่อไปนี้เป็นครั้งแรกระหว่างการรับประทานเน็กซ์เทลลิส ให้หยุดรับประทานยาทันที

- การเกิดหรือมีความเสี่ยงต่อหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด (VTE)

- VTE - VTE ที่ เป็น อยู่ ใน ปัจจุบัน (ใช้ สาร ด้าน การ แข่ง ตัว ของ เลือด อยู่) หรือ มี ประวัติ การ เป็น VTE (เช่น ภาวะ ลิ่ม เลือด อุด ตัน ที่ หลอด เลือด ต่ำ ลึก [Deep Venous Thrombosis; DVT] หรือ โรค ลิ่ม เลือด อุด กัน ใน ปอด [Pulmonary Embolism; PE])
- โรค ทาง พัน ธุ กรรม ที่ เป็น ที่ รู้ กั น หรือ ความ โหน่ เียง รับ โรค ที่ มี ภาย หลัง ของ โรค หลอด เลือด อุด ตัน จาก ลิ่ม เลือด เช่น activated protein C (APC)-resistance (รวมถึง factor V Leiden), ภาวะ พร่อง antithrombin-III, ภาวะ พร่อง protein C, ภาวะ พร่อง protein S
- การ ผ่า ตัด ไหม ที่ ร่าง กาย ไม่ ได้ เคลื่อน ไหว เป็น เวลานาน (ดู หัว ข้อ 4.4)
- ความ เสี่ยง สูง ต่อ การ เกิด หลอด เลือด อุด ตัน จาก ลิ่ม เลือด เนื่อง จาก มี ปัจจัย เสี่ยง หลาย ประการ (ดู หัว ข้อ 4.4)
- การ เกิด หรือ มี ความ เสี่ยง ต่อ หลอด เลือด แฉง อุด ตัน จาก ลิ่ม เลือด (Arterial Thromboembolism; ATE)
 - ATE - ATE ที่ เป็น อยู่ ใน ปัจจุบัน มี ประวัติ การ เป็น ATE (เช่น กล้าม เนื้อ หัว ใจ ตาย [Myocardial infraction; MI]) หรือ มี สภาวะ เริ่ม มี อาการ (เช่น อาการ เจ็บ แน่น หน้าอก)
 - โรค หลอด เลือด สมอง – มี ภาวะ ที่ สมอง ขาด เลือด ไป เลี้ยง ทำ ให้ เซลล์ สมอง ถูก ทำลาย ใน ปัจจุบัน มี ประวัติ โรค หลอด เลือด สมอง หรือ สภาวะ เริ่ม มี อาการ (เช่น ภาวะ สมอง ขาด เลือด ชั่ว คราว [Transient Ischaemic Attack; TIA])
 - โรค ทาง พัน ธุ กรรม ที่ เป็น ที่ รู้ กั น หรือ ความ โหน่ เียง รับ โรค ที่ มี ภาย หลัง ของ โรค หลอด เลือด แฉง อุด ตัน จาก ลิ่ม เลือด เช่น hyperhomocysteinaemia และ antiphospholipid-antibodies (anticardiolipin-antibodies, สาร ด้าน การ เกาะ ลิ่ม เลือด ลูปัส)
 - มี ประวัติ ไมเกรน ที่ มี อาการ ผิด ปกติ ทาง ระบบ ประสาท เฉพาะ ที่
 - มีความ เสี่ยง สูง ต่อ การ เกิด หลอด เลือด แฉง อุด ตัน จาก ลิ่ม เลือด เนื่อง จาก ปัจจัย เสี่ยง หลาย ประการ (ดู หัว ข้อ 4.4) หรือ มี ปัจจัย เสี่ยง ร้ายแรง อย่าง ใด อย่าง หนึ่ง เช่น:
 - เบาหวาน ที่ มี อาการ หลอด เลือด
 - ความดัน โลหิต สูง อย่าง รุนแรง
 - ไลโปโปรตีน ใน เลือด ผิด ปกติ อย่าง รุนแรง
- มี โรค หรือ เคย เป็น โรค ตับ อย่าง รุนแรง ที่ ค่า การ ทำงาน ของ ตับ ยัง ไม่ กลับ สู่ ปกติ
- ไต ล้ม เหลว อย่าง รุนแรง หรือ ไตวาย เฉียบพลัน
- มี โรค หรือ เคย เป็น โรค เนื้องอก ใน ตับ (ไม่ ร้ายแรง หรือ ร้ายแรง)
- มะเร็ง ที่ สงสัย หรือ รู้ แน่ นอน ว่า มี ผล มา จาก สเตียรอยด์ เพศ (เช่น มะเร็ง อวัยวะสืบพันธุ์ หรือ มะเร็ง เต้านม)
- เลือด ออก ทาง ช่อง คลอด ที่ ไม่ สามารถ ให้ การ วินิจฉัย ได้
- ภาวะ ภูมิ ไว เกิน ต่อ สาร ออกฤทธิ์ หรือ สาร เพิ่ม ปริมาณ ใดๆ ที่ ระบุ ไว้ ใน หัว ข้อ 6.1

4.4 คำเตือนพิเศษ และ ข้อควรระวังในการใช้ยา

คำเตือน

หากมีสภาพหรือปัจจัยเสี่ยงใดๆ ที่กล่าวถึงด้านล่าง ควรพูดคุยเกี่ยวกับความเหมาะสมของการใช้ยาเน็กซ์สเทลลิสกับผู้หญิง ก่อนที่จะตัดสินใจเริ่มรับประทานเน็กซ์สเทลลิส

ในกรณีที่สภาพหรือปัจจัยเสี่ยงใดๆ เหล่านี้ มีอาการรุนแรงขึ้นหรือปรากฏขึ้นครั้งแรก ควรแนะนำให้ผู้หญิงติดต่อแพทย์เพื่อพิจารณาว่าควรรับประทานเน็กซ์สเทลลิสหรือไม่ ข้อมูลทั้งหมดที่นำเสนอด้านล่างอ้างอิงตามข้อมูลทางระบาดวิทยาที่ได้จาก CHC ที่มีเอทินิลเอสตราไดออล เน็กซ์สเทลลิสประกอบด้วยเอสเตตรอล เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางระบาดวิทยาสำหรับ CHC ที่มีเอสเตตรอล คำเตือน CHC ที่มีเอทินิลเอสตราไดออล จึงนำมาใช้ได้กับการรับประทานเน็กซ์สเทลลิส

ในกรณีที่สงสัยหรือยืนยันว่าเป็น VTE หรือ ATE จะต้องหยุดการใช้ CHC ในกรณีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรเริ่มการคุมกำเนิดแบบไม่ใช้ฮอร์โมนที่เป็นทางเลือกอย่างเพียงพอ เนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจทำให้เด็กในครรภ์พิการ (coumarins)

ความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต

ความเสี่ยงต่อ VTE

การใช้ CHC ใดๆ เพิ่มความเสี่ยงต่อ VTE เมื่อเทียบกับการไม่ได้ใช้ ผลลัพธ์ที่มีเอทินิลเอสตราไดออลขนาดต่ำ (เอทินิลเอสตราไดออลน้อยกว่า 50 ไมโครกรัม) รวมกับบิลิโวนอร์เจสเตรอล หรือนอร์เจสทิเมตหรือนอร์เอทีสเตอโรนมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงระดับต่ำสุดต่อ VTE ยังไม่ทราบว่าความเสี่ยงของเน็กซ์สเทลลิสเป็นอย่างไรเมื่อเปรียบเทียบกับผลลัพธ์ที่มีความเสี่ยงต่ำเหล่านี้ การตัดสินใจใช้ผลิตภัณฑ์ใด ๆ นอกเหนือจากผลลัพธ์ที่ทราบว่ามีความเสี่ยงต่อ VTE ต่ำที่สุด ควรทำหลังจากพูดคุยกับผู้ใช้นั้น เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ใช้เข้าใจความเสี่ยงต่อ VTE จากการใช้ CHC รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงในปัจจุบันของผู้ใช้ยา มีผลต่อความเสี่ยงนี้ อย่างไรก็ตาม และให้เข้าใจว่าความเสี่ยงต่อ VTE ของผู้ใช้จะสูงสุดในปีแรกของการใช้ยา

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานบางอย่างบ่งชี้ว่า ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อกลับมาเริ่มใช้ CHC ใหม่หลังจากหยุดใช้นาน 4 สัปดาห์ขึ้นไป

ในผู้หญิงที่ไม่ได้ใช้ CHC และไม่ได้ตั้งครรภ์ประมาณ 2 คนใน 10,000 คน จะเกิด VTE ในระยะเวลาหนึ่งปี อย่างไรก็ตาม ในผู้หญิงแต่ละคน ความเสี่ยงอาจสูงกว่านี้ ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงประจำตัวของผู้ใช้ (ดูด้านล่างนี้)

การศึกษาทางระบาดวิทยาในผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมขนาดต่ำ (เอthinyl เอสตราไดโอดน้อยกว่า 50 ไมโครกรัม) พบว่าในผู้หญิง 10,000 คน ประมาณ 6 ถึง 12 คนเกิด VTE ในหนึ่งปี

มีการคาดว่า¹ ในผู้หญิง 10,000 คนที่ใช้ CHC ที่มีเอthinyl เอสตราไดโอดและดรอสไพรีโนน, ประมาณ 9 ถึง 12 คน จะเกิด VTE ในหนึ่งปี เมื่อเทียบกับผู้หญิงประมาณ 6 คน² ใน 10,000 คนที่ใช้ CHC ที่มีลีโวนอร์เจสเตอร์ลอน ยังไม่ทราบ วิธีที่จะเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อ VTE ของ CHC ที่มีเอสเตอรอลและดรอสไพรีโนนกับของ CHC ที่มีลีโวนอร์เจสเตอร์ลอนในขนาดต่ำ

จำนวน VTE ต่อปีของการใช้ CHC ขนาดต่ำมีน้อยกว่าจำนวน VTE ที่คาดการณ์ในผู้หญิงระหว่างตั้งครรภ์หรือในช่วงหลังคลอด

VTE อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตใน 1-2% ของผู้ป่วย

มีรายงานเกี่ยวกับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ใช้ CHC ที่หลอดเลือดอื่นๆ น้อยมาก เช่น หลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงที่ตับ, ในช่องท้อง, ที่ไตหรือจอประสาทตา

ปัจจัยเสี่ยงต่อ VTE

ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือดในผู้ใช้ CHC อาจเพิ่มขึ้นอย่างมากในผู้หญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีปัจจัยเสี่ยงหลายประการ (ดูตาราง 1)

ห้ามรับประทานเน็กซ์สเตลลิส หากผู้หญิงมีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่จะทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ 4.3) หากผู้หญิงมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหนึ่งปัจจัย อาจเป็นไปได้ว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจะมากกว่าผลรวมของแต่ละปัจจัยรวมกัน ในกรณีนี้ควรพิจารณาความเสี่ยงทั้งหมดต่อ VTE ของผู้ใช้ หากพิจารณาแล้ว ว่าสมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงเป็นลบ ก็ไม่ควรสั่งจ่ายยา CHC (ดูหัวข้อ 4.3)

ตารางที่ 1: ปัจจัยเสี่ยงต่อ VTE

ปัจจัยเสี่ยง	ข้อคิดเห็น
โรคอ้วน (ค่าดัชนีมวลกาย [Body Mass Index; BMI] มากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)	ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อค่าดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ต้องพิจารณาว่า มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อยู่ด้วยหรือไม่
ร่างกายไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานาน, การผ่าตัดใหญ่, การผ่าตัดใดๆ	ในสถานการณ์เหล่านี้ ขอแนะนำให้หยุดใช้ยา (อย่างน้อยสี่สัปดาห์ล่วงหน้า)

ที่ขาหรือกระดูกเชิงกราน, การผ่าตัดสมองและระบบประสาท,หรือการบาดเจ็บที่รุนแรง หมายเหตุ: การที่ร่างกายไม่ได้เคลื่อนไหวชั่วคราว ซึ่งรวมถึงการเดินทางทางอากาศมากกว่า 4 ชั่วโมง ยังอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อ VTE โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้หญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ	ในกรณีที่มีการผ่าตัดชนิดกำหนดวันไว้ก่อนแล้ว) และไม่ควรกลับมาใช้ยาอีก จนกว่าจะครบสองสัปดาห์หลังจากกลับมาเคลื่อนไหวได้อีกอย่างสมบูรณ์ ควรใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นเพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยไม่ตั้งใจ ควรพิจารณาการรักษาด้วยยาต้านลิ่มเลือดอุดตัน ถ้าไม่ได้ให้ยารับประทานเนกซ์สเทลลิสไว้ก่อนแล้ว
มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคนี้ (พี่น้องหรือพ่อ แม่ เคยเป็น VTE โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออายุยังน้อย เช่น ก่อนอายุ 50 ปี)	หากสงสัยว่ามีความโน้มเอียงรับโรคทางพันธุกรรม ควรส่งต่อผู้ไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อขอคำแนะนำก่อนตัดสินใจเกี่ยวกับการใช้ CHC
อาการเจ็บป่วยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ VTE	มะเร็ง, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome, โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Crohn's disease หรือโรคลำไส้ใหญ่อักเสบชนิดเป็นแผล) และโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว
อายุที่เพิ่มขึ้น	โดยเฉพาะอายุมากกว่า 35 ปี

¹ ประเมินอุบัติการณ์เหล่านี้จากยอดรวมของข้อมูลการศึกษาทางระบาดวิทยา โดยใช้ความเสี่ยงสัมพัทธ์สำหรับผลิตภัณฑ์ต่างๆ เมื่อเทียบกับ CHC ที่มีลิโวโนอร์เจสเตรล

² ค่ากลางคือผู้หญิง 5-7 คนต่อผู้หญิง 10,000 คน ใน 1 ปี โดยอาศัยความเสี่ยงสัมพัทธ์สำหรับการใช้ CHC ที่มีลิโวโนอร์เจสเตรล เทียบกับการไม่ใช้ CHC ที่มีค่ากลางคือผู้หญิง 2.3 ถึง 3.6 คน

ไม่มีความเห็นเป็นเอกฉันท์เกี่ยวกับบทบาทที่เป็นไปได้ของเส้นเลือดอุดตันและการอักเสบของหลอดเลือดดำชั้นตื้นในเรื่องการเริ่มมีอาการหรือการดำเนินโรคลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ

ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดในสตรีมีครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ 6 สัปดาห์ของระยะหลังคลอด (สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร ดูหัวข้อ 4.6)

อาการของ VTE (DVT และ PE)

ในกรณีที่มีอาการ ควรแนะนำให้ผู้ใช้ยาไปพบแพทย์โดยด่วน และแจ้งให้แพทย์ทราบว่ากำลังใช้ CHC อยู่

อาการของ DVT อาจรวมถึง:

- อาการบวมข้างเดียวของขาและ/หรือเท้าหรือตามหลอดเลือดดำที่ขา
- ปวดหรือมีอาการกดเจ็บที่ขา ซึ่งอาจรู้สึกได้เมื่อยืนหรือเดินเท่านั้น
- ปริมาณความร้อนเพิ่มขึ้นในขาที่เป็นโรค ผิวหนังที่ขามีสีแดงหรือเปลี่ยนสี

อาการของ PE อาจรวมถึง:

- เริ่มมีอาการหายใจได้ไม่ลึกหรือหายใจเร็วอย่างกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ไออย่างกะทันหันซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการไอเป็นเลือด
- เจ็บแปลบที่หน้าอก
- มีเหงื่อหรือเวียนศีรษะอย่างรุนแรง
- หัวใจเต้นเร็วหรือเต้นผิดปกติ

อาการเหล่านี้บางอย่าง (เช่น "หายใจได้ไม่ลึก" "ไอ") ไม่ใช่อาการเฉพาะเจาะจง และอาจตีความผิดว่าเป็นเหตุการณ์ที่พบได้ทั่วไปหรือรุนแรงน้อยกว่า (เช่น การติดเชื้อทางเดินหายใจ)

อาการอื่น ๆ ของการอุดตันของหลอดเลือดอาจรวมถึง ปวดกะทันหัน บวม และปลายแขนขาเปลี่ยนเป็นสีคล้ำเล็กน้อย

หากการอุดตันเกิดขึ้นที่ดวงตา อาจมีอาการตั้งแต่การมองเห็นไม่ชัดที่ไม่เจ็บปวด ซึ่งอาจพัฒนาไปสู่การสูญเสียการมองเห็น บางครั้งการสูญเสียการมองเห็นอาจเกิดขึ้นเกือบจะในทันที

ความเสี่ยงต่อ ATE

การศึกษาระบาดวิทยาได้เชื่อมโยงการใช้ CHC กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันจากกล้ามเนื้อ (กล้ามเนื้อหัวใจตาย [MI]) หรือต่อโรคหลอดเลือดสมอง (เช่น TIA, โรคหลอดเลือดสมอง) เหตุการณ์หลอดเลือดแดงอุดตันจากกล้ามเนื้ออาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

ปัจจัยเสี่ยงต่อ ATE

ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดแดงอุดตันจากกล้ามเนื้อหรือโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่ใช้ยา CHC เพิ่มขึ้นในผู้หญิงที่มีปัจจัยเสี่ยง (ดูตาราง 2) ห้ามรับประทานเน็กซ์สเทลลิส หากผู้หญิงมีปัจจัยเสี่ยงที่ร้ายแรงหนึ่งอย่างหรือมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างต่อ ATE ที่ทำให้ผู้ใช้มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะกล้ามเนื้ออุดตันที่หลอดเลือดแดง (ดูหัวข้อ 4.3) หากผู้หญิงมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าหนึ่งปัจจัย อาจเป็นไปได้ว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจะมากกว่าผลรวมของแต่ละปัจจัยรวมกัน ในกรณีนี้ควรพิจารณาความเสี่ยงทั้งหมดของผู้ใช้ หากพิจารณาแล้วว่า สมดุลระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงเป็นลบ ก็ไม่ควรสั่งจ่ายยา CHC (ดูหัวข้อ 4.3)

ตารางที่ 2: ปัจจัยเสี่ยงต่อ ATE

ปัจจัยเสี่ยง	ข้อคิดเห็น
อายุที่เพิ่มขึ้น	โดยเฉพาะอายุมากกว่า 35 ปี
การสูบบุหรี่	ควรแนะนำผู้หญิงว่าอย่าสูบบุหรี่หากต้องการใช้ CHC ควรแนะนำผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 35 ปีผู้ยังคงสูบบุหรี่เป็นอย่างยิ่งว่า ควรใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่น
ความดันโลหิตสูง	
โรคอ้วน (BMI มากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร)	ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อค่าดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง ในผู้หญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม
มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคนี้ (เคยมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันจากลิ่มเลือด ในปิ่นองหรือพ่อ แม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออายุน้อย เช่น ต่ำกว่า 50 ปี)	หากสงสัยว่ามีความโน้มเอียงรับโรคทางพันธุกรรม ควรส่งต่อผู้ใช้ไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อขอคำแนะนำก่อน ตัดสินใจเกี่ยวกับการใช้ CHC
ไมเกรน	การเพิ่มขึ้นของความถี่หรือความรุนแรงของไมเกรนในระหว่าง การใช้ CHC (ซึ่งอาจเป็นอาการบอเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง) อาจเป็นสาเหตุของการหยุดยาทันที
อาการเจ็บป่วยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลทางหลอดเลือดที่ไม่พึงประ สงค์	เบาหวาน, hyperhomocysteinaemia, โรคลิ้นหัวใจและภาวะหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว, ไลโปโปรตีนในเลือดผิดปกติและ systemic lupus erythematosus

กลุ่มอาการของ ATE

ในกรณีที่มีอาการ ควรแนะนำให้ผู้ใช้ยาไปพบแพทย์โดยด่วน และแจ้งให้แพทย์ทราบว่ากำลังใช้ CHC อยู่

อาการของโรคหลอดเลือดสมองอาจรวมถึง:

- อาการชาหรืออ่อนแรงอย่างกะทันหันที่ใบหน้า แขน หรือขา โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ด้านใดด้านหนึ่งของร่างกาย
- เดินลำบากอย่างกะทันหัน เวียนศีรษะ สูญเสียการทรงตัวหรือการประสานงานของกล้ามเนื้อ
- รู้สึกสับสนอย่างกะทันหัน มีปัญหาในการพูดหรือในการเข้าใจ
- มีปัญหาในการมองเห็นกะทันหันของดวงตาข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง

- ปวดศีรษะกะทันหันที่รุนแรงหรือเป็นเวลานานโดยไม่ทราบสาเหตุ
- หมดตหรือเป็นลมโดยมีหรือไม่มีอาการชัก

อาการชั่วคราวที่บ่งชี้ว่ากรณีนี้เป็นภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA)

อาการของกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) อาจรวมถึง:

- ปวด ไม่สบาย รู้สึกมีแรงดัน รู้สึกมีความหนัก รู้สึกถึงการบีบหรือแน่นในหน้าอก ที่แขน หรือใต้กระดูกหน้าอก
- ความรู้สึกไม่สบายลามไปทางด้านหลัง กราม ลำคอ แขนและท้อง
- รู้สึกอึดท้อง อาหารไม่ย่อย หรือสำลัก
- เหงื่อออก คลื่นไส้ อาเจียน หรือเวียนศีรษะ
- อ่อนแรงมาก วิดกกังวล หรือหายใจได้ไม่ลึก
- หัวใจเต้นเร็วหรือเต้นผิดปกติ

เนื้องอก

ในบางการศึกษาทางระบาดวิทยา มีการรายงานความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่เพิ่มขึ้นในผู้ใช้ CHC ที่มีเอทิลเอสตราไดออลเป็นเวลานาน (มากกว่า 5 ปี) แต่ยังคงมีการถกเถียงกันเกี่ยวกับเรื่องที่ว่านี่เป็นผลมาจากปัจจัยรบกวนที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การศึกษาจากพฤติกรรมทางเพศและปัจจัยอื่นๆ เช่น เชื้อไวรัส human papilloma virus (HPV)

ด้วยการใช้ CHC ในขนาดที่สูงขึ้น (เอทิลเอสตราไดออล 50 ไมโครกรัม) ความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งรังไข่จะลดลง ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกจะเกี่ยวข้องกับ CHC ที่มีเอสโตรดหรือไม่ ยังคงต้องได้รับการยืนยัน การวิเคราะห์ห่อภิรมจากการศึกษาทางระบาดวิทยา 54 เรื่อง พบว่ามีความเสี่ยงสัมพัทธ์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (Relative Risk; RR=1.24) ต่อการเป็นมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยในผู้หญิงที่กำลังใช้ CHC ที่มีเอทิลเอสตราไดออล ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนี้จะค่อยๆ หดไปในช่วงเวลา 10 ปีหลังหยุดใช้ CHC เนื่องจากมะเร็งเต้านมพบได้น้อยมากในผู้หญิงอายุต่ำกว่า 40 ปี จำนวนมะเร็งเต้านมที่เพิ่มขึ้นที่ได้รับการวินิจฉัยในผู้ใช้ CHC ในปัจจุบันและที่ผ่านมาไม่นาน จึงมีน้อยเมื่อเทียบกับความเสี่ยงโดยรวมของมะเร็งเต้านม มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยในผู้เคยใช้ยาที่มีแนวโน้มที่จะรุนแรงทางคลินิกน้อยกว่ามะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยในผู้ไม่เคยใช้ยา ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่สังเกตได้อาจเกิดจากการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในผู้ใช้ยา CHC เกิดขึ้นเร็วกว่าผู้ไม่ได้ใช้ยานี้ ผลกระทบทางชีวภาพของ CHC หรือทั้งสองอย่างรวมกัน

ในบางกรณีที่พบได้น้อยมาก มีรายงานเนื้องอกในตับชนิดไม่ร้ายแรง และยิ่งน้อยลงไปกว่านั้นอีก พบเนื้องอกในตับชนิดร้ายแรงในผู้ใช้ยา CHC ที่มีเอทิลเอสตราไดออล ในหลายกรณีที่แยกการวินิจฉัยออกมา เนื้องอกเหล่านี้ทำให้เกิดเลือดออกภายในช่องท้องที่เป็นอันตรายต่อชีวิต ดังนั้น

ควรพิจารณาเนื้องอกในตับในการวินิจฉัยแยกโรคเมื่อมีอาการปวดท้องส่วนบนอย่างรุนแรง ตับขยายใหญ่ขึ้น หรือมีเลือดออกภายในช่องท้องในผู้ป่วยที่รับประทาน CHC

โรคไวรัสตับอักเสบ ซี

ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C Virus; HCV) ด้วยยาสูตรผสมที่มี ombitasvir/paritaprevir/ritonavir และ dasabuvir ที่มีหรือไม่มี ribavirin ค่า ALT ที่สูงกว่า 5

เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติเกิดขึ้นบ่อยครั้งอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่รับประทานยาที่มีเอทีนิลเอสตราไดออล เช่น CHC ผู้ป่วยที่รับประทานยาที่มีเอสโตรเจนที่ไม่ใช่เอทีนิลเอสตราไดออล มีอัตราการเพิ่มขึ้นของ ALT คล้ายกับผู้ที่ไม่ได้รับประทานเอสโตรเจน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่รับประทานเอสโตรเจนอื่นๆ เหล่านี้มีจำนวนจำกัด จึงจำเป็นต้องระมัดระวังในการให้ยาพร้อมกันกับแนวทางการรักษาแบบใช้ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir และ dasabuvir ที่มีหรือไม่มี ribavirin ร่วมกัน ดูหัวข้อ 4.5 ด้วย

สภาพการณ์อื่นๆ

ดรอสไพรีโนนที่เป็นส่วนประกอบโปรเจสโตเจนในเน็กซ์สเทลลิสเป็นสารต้านฤทธิ์แอลโดสเตอโรนที่มีคุณสมบัติกักเก็บโพแทสเซียมไว้ในร่างกาย ส่วนใหญ่แล้ว คาดว่าระดับโพแทสเซียมจะไม่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาทางคลินิกด้วยดรอสไพรีโนนในผู้ป่วยบางรายที่มีความบกพร่องทางไตเล็กน้อยหรือปานกลางและใช้ยาที่กักเก็บโพแทสเซียมไว้ในร่างกายไปพร้อมกัน ระดับโพแทสเซียมในซีรัมจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญ ในการรับประทานดรอสไพรีโนน 3 มิลลิกรัม เป็นเวลา 14 วัน ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจเช็คโพแทสเซียมในซีรัมในระหว่างรอบประจำเดือนแรกของการใช้เน็กซ์สเทลลิสในผู้ป่วยที่มีอาการไตล้มเหลวและมีระดับโพแทสเซียมในซีรัมก่อนใช้เน็กซ์สเทลลิสในช่วงอ้างอิงระดับบน และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการใช้ยาที่กักเก็บโพแทสเซียมไว้ในร่างกายไปพร้อมกัน ดูหัวข้อ 4.5 ด้วย

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง หรือมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคนี้ อาจมีความเสี่ยงต่อตับอ่อนอักเสบ เพิ่มขึ้น เมื่อใช้ CHC

แม้ว่าจะมีรายงานความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยหลายคนที่ใช้ CHC แต่การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมีน้อยมาก ยังไม่มีการพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ CHC กับความดันโลหิตสูงทางคลินิก อย่างไรก็ตาม หากเกิดความดันโลหิตสูงที่มีความเกี่ยวข้องทางคลินิกอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานระหว่างการใช้ CHC เพื่อความปลอดภัย แพทย์ควรระวังการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดและรักษาความดันโลหิตสูง หากพิจารณาว่าเหมาะสม อาจกลับมาใช้ CHC ต่อได้ หากสามารถได้ค่าความดันโลหิตปกติโดยการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต

มีรายงานว่าทั้งการตั้งครรภ์และการใช้ CHC ทำให้สภาวะต่อไปนี้เกิดขึ้นหรือเลวลง แต่หลักฐานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ CHC ยังไม่มีผลสรุปที่แน่ชัด : ดีซ่านและ/หรืออาการคันที่เกี่ยวข้องกับการคั่งของน้ำดี; การเกิดนิวในถุงน้ำดี; โรคลูปัส; systemic lupus erythematosus; haemolytic uraemic syndrome; Sydenham's chorea; ฝืนลมพิษในขณะตั้งครรภ์; การสูญเสียการได้ยินที่เกี่ยวข้องกับโรคหินปูนเกาะกระดูกหู

ในผู้หญิงที่มีอาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังซึ่งเป็นกรรมพันธุ์ เอสโตรเจนจากภายนอกอาจทำให้เกิดหรือทำให้อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังรุนแรงขึ้น

การรบกวนการทำงานของตับอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรังอาจทำให้ต้องหยุดใช้ CHC จนกว่าตัวบ่งชี้การทำงานของตับจะกลับมาเป็นปกติ การกลับเป็นดีซ่านจากการคั่งของน้ำดีซ้ำซึ่งเกิดขึ้นครั้งแรกระหว่างตั้งครรภ์หรือการใช้สแตียรอยด์เพศก่อนหน้านี้อาจจำเป็นต้องหยุดใช้ CHC

แม้ว่า CHC อาจมีผลต่อการดื้ออินซูลินที่เนื้อเยื่อส่วนปลายและความสามารถของร่างกายในการใช้กลูโคส แต่ก็ไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนรูปแบบการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานผู้ใช้ CHC ขนาดต่ำ (ที่มีเอทินิลเอสตราไดออล น้อยกว่า 50 µg) อย่างไรก็ตาม ควรสังเกตผู้หญิงที่เป็นเบาหวานอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกของการใช้ CHC

มีรายงานการทรุดลงของภาวะซึมเศร้าที่มีสาเหตุมาจากภายในร่างกายของผู้ป่วยเอง, โรคลมชัก, โรค Crohn's disease และโรคลำไส้ใหญ่อักเสบชนิดเป็นแผลระหว่างการใช้ CHC

อารมณ์หดหู่และภาวะซึมเศร้าเป็นผลที่ไม่พึงประสงค์ที่รู้จักกันดีของการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน (ดูหัวข้อ 4.8) ภาวะซึมเศร้าอาจร้ายแรงและเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อพฤติกรรมฆ่าตัวตายและการฆ่าตัวตายที่รู้จักกันดี ผู้ใช้ยาควรปรึกษาแพทย์ในกรณีที่มีอารมณ์แปรปรวนและมีอาการซึมเศร้า รวมถึงหลังจากเริ่มการรักษาได้ไม่นาน

ผื่นอาจเกิดขึ้นเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะในผู้หญิงที่มีประวัติการเป็นผื่นบริเวณใบหน้า ผู้หญิงที่มีแนวโน้มจะเป็นผื่นควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับแสงแดดหรือรังสีอัลตราไวโอเลตขณะใช้ยา CHC

การตรวจร่างกาย/การให้คำปรึกษาทางการแพทย์

ก่อนการเริ่มต้นใช้ยาหรือการกลับมาใช้ยาเน็กซ์เทลลิส ควรมีการตรวจสอบประวัติทางการแพทย์ให้สมบูรณ์ (รวมถึงประวัติครอบครัว) และจะต้องไม่มีการตั้งครรภ์ ควรวัดความดันโลหิตและตรวจร่างกายตามที่ข้อห้ามใช้ (ดูหัวข้อ 4.3) และคำเตือน (ดูหัวข้อ 4.4) แนะนำ สิ่งสำคัญคือต้องทำให้ผู้ใช้ตระหนักถึงข้อมูลเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง รวมถึงความเสี่ยงของเน็กซ์เทลลิส เมื่อเปรียบเทียบกับ CHC อื่นๆ, อาการ VTE และ ATE, ปัจจัยเสี่ยงที่ทราบกันดี และสิ่งที่ควรทำในกรณีที่สงสัยว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

ควรแนะนำผู้ให้ให้อ่านเอกสารสำหรับผู้ให้ยาอย่างถี่ถ้วนและปฏิบัติตามคำแนะนำที่ให้ไว้ ความถี่และลักษณะของการตรวจร่างกายควรเป็นไปตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดไว้และปรับให้เข้ากับผู้หญิงแต่ละคน

ควรแนะนำผู้ให้ยาว่า ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV) และ/หรือโรคเอดส์ (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) หรือโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่นๆ

ประสิทธิภาพที่ลดลง

ประสิทธิภาพของ CHC อาจลดลงในกรณีที่ลืมรับประทานยาเม็ด (ดูหัวข้อ 4.2), มีอาการผิดปกติต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ระหว่างรับประทานยาเม็ดออกฤทธิ์สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.2) หรือใช้ยาอื่นพร้อมกัน (ดูหัวข้อ 4.5)

การควบคุมรอบประจำเดือน

สำหรับยา CHC ทุกตัว อาจมีเลือดออกที่ไม่เป็นไปตามกำหนด (มีเลือดออกกระปริดกระปอยหรือเลือดออก) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเดือนแรกของการใช้ ดังนั้น การประเมินภาวะเลือดออกผิดปกติใดๆ จะมีความหมายก็ต่อเมื่อทำหลังจากช่วงเวลาการปรับตัวประมาณสามรอบประจำเดือนเท่านั้น ใน 14% ถึง 20% ของผู้หญิงที่รับประทานเน็กซ์สเทลลิส มีเลือดออกที่ไม่เป็นไปตามกำหนดหรือมีเลือดออกกระปริดกระปอย ซึ่งอุบัติการณ์เหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเมื่อมีเลือดออกกระปริดกระปอยเท่านั้น

หากเลือดออกผิดปกติยังคงมีอยู่หรือเกิดขึ้นหลังจากประจำเดือนเป็นปกติในรอบก่อนหน้านี้ ควรพิจารณาสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน และระบุวิธีการวินิจฉัยที่เพียงพอเพื่อแยกว่าไม่ได้เป็นมะเร็งหรือตั้งครรภ์ ซึ่งอาจรวมถึงการขูดมดลูก

ในผู้หญิงจำนวนเล็กน้อย (6-8%) การมีประจำเดือนภายหลังการหยุดยาอาจไม่เกิดขึ้นในระยะยาเม็ดแบ่ง หากไม่มีการมีประจำเดือนภายหลังการหยุดยาเกิดขึ้นและได้รับประทานเน็กซ์สเทลลิสตามคำแนะนำตามที่อธิบายไว้ในหัวข้อ 4.2 อาจไม่ใช้การตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม จะต้องแน่ใจว่าไม่ได้ตั้งครรภ์ก่อนที่จะรับประทานเน็กซ์สเทลลิสต่อไป หากไม่ได้รับประทานเน็กซ์สเทลลิสตามคำแนะนำหรือหากไม่มีประจำเดือนภายหลังการหยุดยา 2 รอบติดต่อกัน

การทดสอบในห้องปฏิบัติการ

การใช้สเตียรอยด์คุมกำเนิดอาจส่งผลต่อผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการบางอย่าง รวมถึงพารามิเตอร์ทางชีวเคมีของตับ, ต่อมไทรอยด์, การทำงานของต่อมหมวกไตและไต, ระดับโปรตีน (ตัวนำพา) ในพลาสมา เช่น corticosteroid binding globulin (CBG) และ lipid/lipoprotein fractions,

พารามิเตอร์ของคาร์โบไฮเดรตเมทาโบลิซึม และพารามิเตอร์ของการแข็งตัวของเลือดและการละลายลิ่มเลือด การเปลี่ยนแปลงโดยทั่วไปยังคงอยู่ในช่วงค่าปกติทางห้องปฏิบัติการ ทรอสไพรีโนน ทำให้การทำงานของเร็นินในพลาสมาเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดอัลโดสเตอโรนในพลาสมาที่เกิดจากฤทธิ์ต้านมินิราโลคอร์ติคอยด์อย่างอ่อนของทรอสไพรีโนน

สารเพิ่มปริมาณ

ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมที่พบได้น้อยในเรื่องการแพ้กาแลคโตส การขาดเอนไซม์แลคเตส หรือการดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตสผิดปกติ ไม่ควรรับประทานยา

ผลิตภัณฑ์ยานี้มีโซเดียมน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มิลลิกรัม) ต่อเม็ด กล่าวคือ กล่าวโดยตามหลักแล้ว 'ปราศจากโซเดียม'

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

หมายเหตุ: ควรได้รับคำปรึกษาข้อมูลการส่งจ่ายยาที่ใช้ร่วมกันเพื่อระบุอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้

อันตรกิริยาทางเภสัชจลศาสตร์

ผลของยาอื่น ๆ ต่อเน็กซ์เทลลิส

การเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาอาจเกิดขึ้นกับยาที่กระตุ้นเอนไซม์ไมโครโซมอล ซึ่งส่งผลให้การทำให้ฮอร์โมนเพศถูกกำจัดเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่การมีเลือดออกและ/หรือการคุมกำเนิดล้มเหลว

- การจัดการ

สามารถสังเกตเห็นการเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme induction /การทำหน้าที่ได้สูงสุดของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมทาโบลิซึมยาอีกตัวหนึ่ง) ได้หลังจากการรักษาภายในไม่กี่วัน โดยทั่วไปจะสังเกตเห็นการเหนี่ยวนำเอนไซม์สูงสุดภายในไม่กี่สัปดาห์ หลังจากหยุดการรักษาด้วยยา การเหนี่ยวนำเอนไซม์อาจคงอยู่ได้ประมาณ 4 สัปดาห์

- การรักษาระยะสั้น

ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ ควรใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีขวากันหรือวิธีการคุมกำเนิดวิธีอื่นเป็นการชั่วคราว นอกเหนือจากการใช้ CHC โดยต้องใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีขวากันตลอดเวลาของการรักษาด้วยยาที่ใช้ร่วมกัน และเป็นเวลา 28 วัน หลังจากหยุดยาที่ใช้ร่วมกัน

หากการรักษาด้วยยาดำเนินไปเกินกว่ายาเม็ดออกฤทธิ์สัปดาห์สุดท้ายในแผงยา CHC จะต้องทั้งยาเม็ดแป้งสีขาวและเริ่มรับประทานยา CHC แผงถัดไปทันที

- การรักษาระยะยาว

ใน ผู้หญิง ที่ รักษา ระยะ ยาว ด้วย สาร ออกฤทธิ์ ที่ เหนียว นุ่ม เอนไซม์ ตับ ขอแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนและเชื่อถือได้

มีการรายงานอันตรกิริยาต่อไปนี้ในงานวิจัย

ผลิตภัณฑ์ยาที่เพิ่มการกำจัด CHC (การเหนียวนุ่มเอนไซม์) เช่น

barbiturates, bosentan, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampicin และยารักษา HIV (เช่น ritonavir, nevirapine และ efavirenz) และอาจจะยังรวมถึง felbamate, griseofulvin, oxcarbazepine, topiramate และผลิตภัณฑ์ที่มีสมุนไพร St. John's wort (Hypericum perforatum)

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลกระทบหลากหลายต่อการกำจัด CHC

เมื่อให้ยาร่วมกับ CHC, ยาต้านไวรัส HIV สูตรผสมยาหลายชนิดจำพวก protease inhibitors และ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, รวมถึง ยา ยับ ยั้ง HCV สูตรผสมยาหลายชนิดสามารถเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนในพลาสมา ผลของการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีความเกี่ยวข้องทางคลินิกในบางกรณี

ดังนั้น ควร ได้รับ คำ ป ร ิ ก ษ า ข้อมูล การ สั่ง จ ่าย ยา รักษา HIV/HCV ที่ใช้พร้อมกันเพื่อระบุอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นและให้คำแนะนำที่เกี่ยวข้อง ในกรณีที่มีข้อสงสัยใดๆ ผู้หญิงที่ใช้ยากลุ่ม protease inhibitor หรือ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ควรใช้การคุมกำเนิดโดยวิธีขวางกันเพิ่มเติม

ผลิตภัณฑ์ยาลดการกำจัด CHC (สารยับยั้งเอนไซม์)

ยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องทางคลินิกของอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้กับสารยับยั้งเอนไซม์ การ ใช้ ยา ร่ว ม กับ สาร ยับ ยั้ง CYP3 A4 ที่รุนแรงสามารถเพิ่มความเข้มข้นของเอสโตรเจนหรือโปรเจสโตเจนหรือทั้งสองอย่างในพลาสมา

- อันตรกิริยากับดรอสไพร์โนนที่อาจเกิดขึ้นได้

ในการศึกษาการให้ยาสูตรผสมดรอสไพรีโนน (3 มิลลิกรัม/วัน) / เอทินิลเอสตราไดออล (0.02 มิลลิกรัม/วัน) แบบให้หลายครั้ง การให้ยาร่วมกับ ketoconazole ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงเป็นเวลา 10 วัน จะเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมง (AUC(0-24 h)) ของ ดรอสไพรีโนน (และ เอทินิลเอสตราไดออล) 2.7 เท่า (และ 1.4 เท่าตามลำดับ)

- อันตรกิริยากับเอสเตอรอลที่อาจเกิดขึ้นได้

เอสเตอรอลส่วนใหญ่ถูก glucuronised โดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 (ดูหัวข้อ 5.2 'คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์') ไม่พบอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องทางคลินิกระหว่างเอสเตอรอลและกรด valproic ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง UGT ที่รุนแรง

ผลของเนื้องอกต่อผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ

ยากุมกำเนิดชนิดรับประทานอาจส่งผลต่อเมทาโบลิซึมของสารออกฤทธิ์บางชนิด ดังนั้น ความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเนื้อเยื่ออาจเพิ่มขึ้น (เช่น ciclosporin) หรือลดลง (เช่น lamotrigine) ได้

จากการศึกษาที่ยับยั้งในหลอดทดลอง และการศึกษาอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาในร่างกายอาสาสมัครหญิงโดยใช้ omeprazole, simvastatin และ midazolam เป็น marker substrate พบว่าไม่น่าจะเกิดอันตรกิริยาของดรอสไพรีโนนในขนาด 3 มิลลิกรัมกับเมทาโบลิซึมของสารออกฤทธิ์อื่นๆ

จากการศึกษาที่ยับยั้งในหลอดทดลอง พบว่าโอกาสเกิดอันตรกิริยาของเอสเตอรอลที่มีอยู่ในเนื้องอกเซลล์กับเมทาโบลิซึมของสารออกฤทธิ์อื่นๆ มีน้อยมาก

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาทางพลศาสตร์

การใช้ยาร่วมกันกับยารักษา HCV สูตรผสมที่มี ombitasvir/paritaprevir/ritonavir และ dasabuvir ที่มีหรือไม่มี ribavirin อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเพิ่มขึ้นของ ALT ในผู้หญิงที่รับประทานยาที่มีเอทินิลเอสตราไดออล เช่น CHC (ดูหัวข้อ 4.4) ผู้หญิงที่รับประทานยาที่มีเอสโตรเจนที่ไม่ใช่เอทินิลเอสตราไดออล มีอัตราการเพิ่มขึ้นของ ALT คล้ายกับผู้ที่ไม่ได้รับประทานเอสโตรเจน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้หญิงที่รับประทานเอสโตรเจนอื่นๆ เหล่านี้มีจำนวนจำกัด จึงจำเป็นต้องระมัดระวังในการให้ยาร่วมกันกับแนวทางการรักษาแบบใช้ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir และ dasabuvir ที่มีหรือไม่มี ribavirin ร่วมกัน

ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตบกพร่อง การใช้ดรอสไพรีโนนร่วมกับ angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)

ไม่ได้แสดงผลที่มีนัยสำคัญต่อโพแทสเซียมในซีรัม อย่างไรก็ตาม ยังไม่ได้มีการศึกษาการใช้เน็กซ์เทลลิสร่วมกับ aldosterone antagonists หรือ potassium-sparing diuretics ในกรณีนี้ ควรทดสอบหาโพแทสเซียมในซีรัมในรอบประจำเดือนที่มีการใช้ยาครั้งแรก ดูหัวข้อ 4.4 ด้วย

ผู้หญิงวัยเด็ก

การศึกษาอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยามีการศึกษาในผู้ใหญ่เท่านั้น

4.6 การใช้ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

เน็กซ์เทลลิสไม่มีข้อบ่งใช้ระหว่างการตั้งครรภ์

หากการตั้งครรภ์เกิดขึ้นขณะรับประทานเน็กซ์เทลลิส จะต้องหยุดการรับประทานยา

ข้อมูลการใช้เน็กซ์เทลลิสในสตรีมีครรภ์นั้นมีจำนวนจำกัด

การศึกษาในสัตว์ได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3) จากประสบการณ์ในสัตว์ ไม่สามารถตัดผลที่เป็นอันตรายอันเนื่องมาจากฤทธิ์ฮอร์โมนของสารออกฤทธิ์ออกไปได้

ควรพิจารณาความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อ VTE ระหว่างช่วงหลังคลอด เมื่อกลับมาเริ่มรับประทานเน็กซ์เทลลิสใหม่ (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.4)

การให้นมบุตร

สเตียรอยด์คุมกำเนิดจำนวนเล็กน้อยและ/หรือเมทาโบไลต์ของสเตียรอยด์เหล่านี้อาจถูกขับออกทางน้ำนมแม่และอาจส่งผลต่อเด็ก

CHC อาจมีผลต่อการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ เนื่องจากอาจไปลดปริมาณและเปลี่ยนองค์ประกอบของน้ำนมแม่ ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ CHC ในแม่ที่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ จนกว่าลูกหย่านมแม่แล้วอย่างสมบูรณ์ และควรแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดวิธีอื่นกับผู้ที่ต้องการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่

ภาวะเจริญพันธุ์

เน็กซ์เทลลิสมีข้อบ่งใช้สำหรับเป็นยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ ดูหัวข้อ 5.1

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีและทำงานกับเครื่องจักร

เน็กซ์สเทลลิสไม่มีหรือมีอิทธิพลน้อยมากต่อความสามารถในการขับขีและทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

สรุปข้อมูลความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุดเมื่อใช้เน็กซ์สเทลลิส คือ มีเลือดออกที่เกิดขึ้นนอกช่วงมีประจำเดือน (4.3%), ปวดหัว (3.2%), ลิว (3.2%), เลือดออกทางช่องคลอด (2.7%) และอาการปวดประจำเดือน (2.4%)

รายการอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำเป็นตาราง

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้พิสูจน์ทราบแล้วจะระบุไว้ด้านล่างนี้ (ดูตาราง 3)

ไ้ ตั้ ร ะ บ ู อ า ก า ร ไ ม่ พื ง ป ร ะ ส ง ค์ ต าม MedDRA system organ class และเรียงลำดับตามกลุ่มความถี่โดยใช้แบบแผนต่อไปนี้: ที่พบทั่วไป ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), ที่พบได้ไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$) และที่พบได้น้อยมาก ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$)

ตารางที่ 3: รายการอาการไม่พึงประสงค์

ระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	ที่พบทั่วไป	
การติดเชื้อจุลินทรีย์และการติดเชื้อปรสิต		การติดเชื้อรา การติดเชื้อในช่องค การติดเชื้อทางเดิน
เนื้องอก neoplasm ที่ไม่ร้ายแรง ที่ร้ายแรง และชนิดที่ไม่สามารถระบุระยะของโรค (รวมถึงถุงน้ำและติ่งเนื้อ)		
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน		
ความผิดปกติของเมตาโบลิซึมและโภชนาการ		ความผิดปกติของค
อาการทางจิตและประสาท	ความผิดปกติทางอารมณ์และอารมณ์ไม่สงบ (1)	ภาวะซึมเศร้า (2) โรควิตกกังวล (3)

ระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิด อาการไม่พึงประสงค์	ที่พบทั่วไป	
	ความผิดปกติของความรู้สึกทางเพศ	นอนไม่หลับ ความผิดปกติทางอ ความเครียด
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดหัว	ไมเกรน เวียนศีรษะ ความรู้สึกเหมือนไ หรือแสบร้อน อาการง่วงซึม
ความผิดปกติของดวงตา		
ความผิดปกติของหูและหูชั้นใน		
ความผิดปกติของหลอดเลือด		ร้อนวูบวาบ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ปวดท้อง คลื่นไส้	ท้องอืด อาเจียน ท้องร่วง
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	สิว	ผมร่วน เหงื่อออกมากผิดปกติ ความผิดปกติของค
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		ปวดหลัง

ระบบอวัยวะของร่างกายที่เกิด อาการไม่พึงประสงค์	ที่พบทั่วไป	
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ		
การตั้งครรภ์, ระยะหลังคลอด และทารกก่อนคลอด และสภาวะทารกก่อนคลอด หรือแรกเกิดภายในระยะเวลาหนึ่งสัปดาห์หลังคลอด		
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม	ปวดเต้านม มีเลือดออกที่เกิดขึ้นนอกช่วงมีประจำเดือน เลือดออกทางช่องคลอด อาการปวดประจำเดือน เลือดประจำเดือนมากผิดปกติ	การมีประจำเดือน เต้านมบวม ความผิดปกติของ ตกขาว กลุ่มอาการก่อนมี ประจำเดือน ⁽¹⁾ มดลูกหดเกร็ง ภาวะเลือดออกผิดปกติ รอบเดือนไม่สม่ำเสมอ ความเจ็บปวดขณะ
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพตำแหน่งที่ให้การรักษา		เมื่อยล้า บวมหน้า เจ็บหน้าอก รู้สึกผิดปกติ
การสืบสวนอาการ	ความผันผวนของน้ำหนัก	เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ไขมันผิดปกติ

⁽¹⁾ รวมถึง อาการเปลี่ยนแปลงง่าย ความโกรธ อารมณ์เคลิ้มสุข หงุดหงิดฉุนเฉียวง่าย
อารมณ์แปรปรวนและอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาง่ายในระหว่างอารมณ์เป็นสุข อารมณ์เศร้า
และอารมณ์วิตกกังวล

⁽²⁾ รวมถึง อาการหูดหุ้ อาการซึมเศร้า มีน้ำตานองหน้า และภาวะซึมเศร้า

⁽³⁾ รวมถึง กระสับกระส่าย วิตกกังวล โรควิตกกังวลทั่วไป และภาวะตื่นตระหนกต่อสิ่งหนึ่งสิ่งใดโดยไม่มีเหตุผล

⁽⁴⁾ รวมถึง ความผิดปกติทางอารมณ์ ความอึดอัดบีบคั้นทางอารมณ์ และร้องไห้

- (5) รวมถึง เหงื่อออกตอนกลางคืน เหงื่อออกมากผิดปกติ และเหงื่อเย็น
- (6) รวมถึง ผิวแห้ง ผื่น และผิวหนังบวม
- (7) รวมถึง ผิวหนังอักเสบ และผิวหนังอักเสบออกผื่น
- (8) รวมถึง ผื่น และจุดต่างด้าที่ปรากฏขึ้นบนใบหน้าหรือบางตำแหน่งบนร่างกาย
- (9) รวมถึง การมีประจำเดือนภายหลังการหยุดยาแบบผิดปกติ ขาดประจำเดือน ประจำเดือนผิดปกติ ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ประจำเดือนมาน้อย และประจำเดือนมาบ่อย ช่วงห่างระหว่างประจำเดือนน้อยกว่า 21 วัน
- (10) รวมถึง มีกลิ่นจากช่องคลอด รู้สึกไม่สบายที่ปากช่องคลอดและช่องคลอด ปากช่องคลอดและช่องคลอดแห้ง ปวดที่ปากช่องคลอดและช่องคลอด คันที่ปากช่องคลอดและช่องคลอด และรู้สึกแสบร้อนที่ปากช่องคลอดและช่องคลอด
- (11) รวมถึง ก้อนที่เต้านม และโรคเต้านมไฟโบรซิสติก
- (12) รวมถึง อ่อนเพลีย และสภาพการทำงานของร่างกายลดลง

คำอธิบายของอาการไม่พึงประสงค์ที่เลือกมา

จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือดและการลดการไหลเวียนของเลือดที่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ รวมถึง กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ และโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอดในผู้หญิงที่ใช้ CHC ซึ่งกล่าวถึงในรายละเอียดเพิ่มเติมในหัวข้อ 4.4

มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อไปนี้ในสตรีที่ใช้ CHC ซึ่งได้กล่าวถึงในหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา:

- ความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด
- ความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงอุดตันจากลิ่มเลือด
- ความดันโลหิตสูง
- เนื้องอกในตับ
- การเกิดขึ้นหรือการเสื่อมลงของสภาวะซึ่งเกี่ยวข้องกับ การใช้ CHC ไม่เป็นที่แน่ชัด ได้แก่ Crohn's disease, โรคลำไส้ใหญ่อักเสบชนิดเป็นแผล, โรคลมชัก, เนื้องอกมดลูก, โรคโพรฟีเรีย, systemic lupus erythematosus, ผื่นลมพิษในขณะตั้งครรภ์, Sydenham's chorea, haemolytic uremic syndrome, ดีซ่านจากการคั่งของน้ำดี
- ผื่น
- การรบกวนการทำงานของตับอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรังอาจทำให้ต้องหยุดใช้ CHC จนกว่าตัวบ่งชี้การทำงานของตับจะกลับมาเป็นปกติ
- ในผู้หญิงที่มีอาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง ซึ่งเป็นกรรมพันธุ์ เอสโตรเจนจากภายนอกอาจทำให้เกิดหรือทำให้อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังรุนแรงขึ้น

ความถี่ของการวินิจฉัยพบมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มผู้ใช้ CHC เนื่องจากมะเร็งเต้านมพบได้น้อยมากในผู้หญิงอายุต่ำกว่า 40 ปี จำนวนมะเร็งเต้านมที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยาจึงมีน้อยเมื่อเทียบกับความเสี่ยงโดยรวมของมะเร็งเต้านมยังไม่ทราบสาเหตุที่มาจากการใช้ CHC ให้ดูหัวข้อ 4.3 และ 4.4

อันตรายกิริยา

เลือดเล็ดลอดออกมาและ/หรือการคุมกำเนิดล้มเหลวอาจเป็นผลมาจากอันตรกิริยาระหว่างยาอื่น (สารเหนียวนำเอนไซม์) กับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ดูหัวข้อ 4.5)

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์

ขอให้บุคลากรทางการแพทย์รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัยไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มีพบการใช้เน็กซ์สเตลลิสเกินขนาดจากประสบการณ์ทั่วไปในการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแบบรับประทาน อาการที่อาจเกิดขึ้นในกรณีที่ใช้ยาเม็ดออกฤทธิ์สีชมพูเกินขนาด ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และ การมีประจำเดือนไม่ปกติ อย่างไรก็ตาม ห้ามนำมาใช้เพื่อหยุดยา การมีประจำเดือนภายหลังการหยุดยาอาจเกิดขึ้นแม้แต่ในกลุ่มเด็กผู้หญิงก่อนจะมีประจำเดือนถ้าหากรับประทานยาโดยไม่ตั้งใจ ไม่มียาแก้พิษและการให้การรักษาคควรเป็นไปตามอาการ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มทางเภสัชวิทยาในการรักษา ได้แก่ ฮอร์โมนเพศและสารควบคุมระบบสืบพันธุ์ โปรเจสโตเจนและเอสโตรเจน ยาผสมโปรเจสโตเจนและเอสโตรเจนที่มีขนาดยาในแต่ละวันแน่นอน รหัส ATC: G03AA18

กลไกการออกฤทธิ์

เน็กซ์สเตลลิสมีเอสโตรเจน คือ เอสเตตรอล และโปรเจสโตเจน คือ ดรอสไพรีโนน เอสเตตรอลเป็นฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างหนึ่งที่ผลิตขึ้นระหว่างตั้งครรภ์โดยตับของทารกในครรภ์เท่านั้น

เอสเตตรอลแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ anti-gonadotropic โดยการลดระดับของ follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ในซีรัม ขึ้นอยู่กับขนาดยา

โปรเจสโตเจน คือ ดรอสไพรีโนน มีคุณสมบัติ progestagenic, antigonadotropic, antiandrogenic และ mild antimineralocorticoid และไม่มีฤทธิ์ oestrogenic, glucocorticoid หรือ antiglucocorticoid คุณสมบัติเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันทางเภสัชวิทยากับโปรเจสเตอโรนซึ่งเป็นฮอร์โมนตามธรรมชาติ

ผลการคุมกำเนิดที่เกิดขึ้นของเน็กซ์สเทลลิสอาศัยการทำงานร่วมกันของปัจจัยต่างๆ ซึ่งการทำงานที่สำคัญที่สุดคือการยับยั้งการตกไข่

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

มี 2 การศึกษาทางคลินิกทั่วโลก การศึกษาหลักครั้งแรก ศึกษาในสหภาพยุโรป/รัสเซีย และการศึกษาเพื่อยืนยันความถูกต้องอีกครั้งในสหรัฐอเมริกา โดยศึกษาในผู้หญิงอายุระหว่าง 16 ถึง 50 ปี ที่มีรอบประจำเดือน 13 รอบ/ปี

Pearl Indices ต่อไปนี้เกิดขึ้นในผู้หญิงอายุ 18 - 35 ปี จากงานวิจัยหลักที่ทำในสหภาพยุโรป/รัสเซียซึ่งทำการศึกษาจากรอบประจำเดือนทั้งหมด 14,759 รอบ ไม่รวมรอบประจำเดือนที่เข้าคุมกำเนิดตามและรอบประจำเดือนที่ไม่มีเพศสัมพันธ์ ดังนี้

การตั้งครรภ์เพราะความผิดพลาดของวิธีคุมกำเนิด: 0.26 (ขีดจำกัดบน 95% ช่วงความเชื่อมั่น 0.77)

การตั้งครรภ์เพราะความผิดพลาดของวิธีคุมกำเนิดและผู้ใช้: 0.44 (ขีดจำกัดบน 95% ช่วงความเชื่อมั่น 1.03)

การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า Pearl Indices มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้ในการศึกษาที่ทำในสหภาพยุโรป/รัสเซีย เป็นที่ทราบกันว่า Pearl Indices ของการศึกษาที่ทำในสหรัฐอเมริกานั้นมีค่าสูงกว่าค่าที่ได้ในการศึกษาที่ทำในสหภาพยุโรป แต่ไม่ทราบสาเหตุของความแตกต่างกันระหว่างสองค่านี้

ในงานวิจัยแบบ randomised open-label study 97% ของผู้หญิงในกลุ่มเน็กซ์สเทลลิสแสดงให้เห็นถึงการกลับมาตกไข่เมื่อสิ้นสุดรอบประจำเดือนของการให้ยา

มีการศึกษาเนื้อเยื่อทางคลินิกของเยื่อบุโพรงมดลูกในกลุ่มย่อยของผู้หญิง (n=108) หลังการให้ยานาน 13 รอบประจำเดือน พบว่าไม่มีผลลัพธ์ที่ผิดปกติ

ผู้หญิงวัยเด็ก

องค์การยาแห่งสหภาพยุโรปเลื่อนการทำหน้าที่ที่จะส่งผลการศึกษาเน็กซ์สเทลลิสในกลุ่มย่อยอย่างน้อยหนึ่งกลุ่มของประชากรวัยเด็กที่ใช้ยาคุมกำเนิดแบบรับประทาน (ดูหัวข้อ 4.2 สำหรับข้อมูลสำหรับการใช้ยาในเด็ก)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เอสเตตรอล

การดูดซึมยา

เอสเตตรอลถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังการรับประทานเข้าไป หลังจากรับประทานเนกซ์สเทลลิส ระดับยาสูงสุดโดยเฉลี่ยในพลาสมาจะอยู่ที่ 17.9 ng/mL ภายใน 0.5-2 ชั่วโมงหลังจากการใช้เพียงครั้งเดียว

ระดับเอสเตตรอลในร่างกายโดยรวมจะคล้ายคลึงกันโดยไม่คำนึงถึงการรับประทานอาหาร ค่า C_{max} ของเอสเตตรอลจะลดลงประมาณ 50% หลังจากรับประทานอาหาร

การกระจายยา

เอสเตตรอลไม่จับกับ SHBG เอสเตตรอลแสดงการจับระดับปานกลางกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ (45.5% ถึง 50.4%) และอัลบูมินในซีรัมของมนุษย์ (58.6%) และการจับระดับต่ำกับอัลฟาไกลโคโปรตีนของมนุษย์ (11.2%) เอสเตตรอลกระจายตัวอย่างเท่าเทียมกันระหว่างเซลล์เม็ดเลือดแดงและพลาสมา

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เอสเตตรอลเป็น substrate ของ P-gp และ BCRP transporters อย่างไรก็ตาม การวิจัยร่วมกันที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของ P-gp และ BCRP ไม่น่าจะส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกกับเอสเตตรอล

การเปลี่ยนแปลงยา

หลังจากการให้ยาโดยการรับประทาน เอสเตตรอลจะผ่านกระบวนการเมทาโบลิซึมขั้นตอนที่ 2 เป็นส่วนใหญ่เพื่อสร้าง glucuronide และ sulphate conjugates เมทาโบไลต์หลัก 2 ชนิดคือ estetrol-3-glucuronide และ estetrol-16-glucuronide มีฤทธิ์เอสโตรเจนน้อยมาก UGT2B7 เป็น UGT isoform หลักที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาของเอสเตตรอลไปเป็น direct glucuronide เอสเตตรอลจะผ่านกระบวนการโดยเอนไซม์เอสโตรเจนซัลโฟทรานสเฟอเรสที่มีความเฉพาะเจาะจง (SULT1E1) เป็นส่วนใหญ่

การกำจัดยาจากร่างกาย

พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดเอสเตตรอล ($t_{1/2}$) อยู่ที่ประมาณ 24 ชั่วโมงภายใต้สภาวะคงตัว

หลังจากให้สารละลายที่มี [^{14}C]-estetrol 15 มิลลิกรัม โดยการรับประทานหนึ่งครั้ง จะตรวจพบประมาณ 69% ของกัมมันตภาพรังสีทั้งหมดที่ติดตามได้อยู่ในปัสสาวะ และ 21.9% ในอุจจาระ

พฤติกรรมแบบเชิงเส้นตรง/แบบมิใช่เชิงเส้นตรงของยา

เมื่อให้เน็กซ์สเทลลิสตั้งแต่ 1 ถึง 5 เท่าของขนาดยาปกติ ระดับเอสเตอรอลในพลาสมาจะไม่แสดงค่าเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากสัดส่วนของขนาดยา หลังจากการให้ยาครั้งเดียวและในสภาวะคงตัว

ระดับยาที่อยู่ในสถานะคงตัว

สถานะคงตัวของระดับยาจะเกิดขึ้นหลังจากผ่านไป 5 วัน ค่า C_{max} ของเอสเตอรอลอยู่ที่ประมาณ 17.9 ng/mL ภายใน 0.5-2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ความเข้มข้นของยาในซีรัมโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 2.46 ng/mL การสะสมยามีจำนวนน้อยมาก โดยที่พื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve; AUC) แต่ละวันที่สภาวะคงตัวมากกว่าพื้นที่ใต้กราฟหลังการให้ยาครั้งเดียว 60%

ดรอสไพรีโนน

การดูดซึมยา

ดรอสไพรีโนนถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์หลังจากรับประทานเน็กซ์สเทลลิส ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา C_{max} อยู่ที่ประมาณ 48.7 ng/mL ภายใน 1-3 ชั่วโมงหลังจากการรับประทานเข้าไปหลายครั้ง ซึ่งปริมาณการออกฤทธิ์ของยาอยู่ระหว่าง 76 และ 85% ระดับดรอสไพรีโนนในร่างกายโดยรวมจะคล้ายคลึงกันโดยไม่นับรวมการรับประทานอาหารใกล้กับเวลาที่รับประทานยาเม็ดเน็กซ์สเทลลิส

การกระจายยา

ดรอสไพรีโนนจับกับอัลบูมินในซีรัม และไม่จับกับ SHBG หรือ CBG ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ในซีรัมทั้งหมดเพียง 3-5% มีอยู่ในรูปสแตียรอยด์อิสระ ปริมาตรกระจายตัวของยาที่ปรากฏโดยเฉลี่ยของดรอสไพรีโนนคือ 3.7 ± 1.2 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา

ดรอสไพรีโนนถูกเผาผลาญ (metabolized) อย่างมากหลังการให้ยาโดยการรับประทาน เมทาโบไลต์ที่สำคัญในพลาสมาคือดรอสไพรีโนนในรูปกรด ที่เกิดจากการเปิด lactone ring และ 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate ซึ่งเกิดขึ้นจากการกระบวนการ reduction และ subsequent sulfation ดรอสไพรีโนนยังอยู่ภายใต้ออกซิเดทีฟเมทาโบลิซึมที่ถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ CYP3A4

การกำจัดยาจากร่างกาย

หลังจากให้เน็กซ์สเทลลิสโดยการรับประทาน ระดับดรอสไพรีโนนในซีรัมจะลดลง โดยจะเห็นค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาอยู่ที่ประมาณ 34 ชั่วโมง อัตราการกำจัดดรอสไพรีโนนในซีรัมออกจากกระแสเลือด (metabolic clearance rate) คือ 1.5 ± 0.2 มิลลิลิตร/นาทีกิโลกรัม ดรอสไพรีโนนถูกขับออกมาในปริมาณที่น้อยมากในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง

เมทาโบไลต์ของดรอสไพรีโนนถูกขับออกมาพร้อมกับอุจจาระและปัสสาวะในอัตราส่วนการขับถ่ายประมาณ 1.2 ถึง 1.4 ค่าครึ่งชีวิต $t_{1/2}$ ของการขับเมทาโบไลต์ออกมากับปัสสาวะและอุจจาระคือประมาณ 40 ชั่วโมง

พฤติกรรมแบบเชิงเส้นตรง/แบบมิใช่เชิงเส้นตรงของยา

ระดับดรอสไพรีโนนในพลาสมาไม่แสดงค่าเบี่ยงเบนอย่างมีนัยสำคัญจากสัดส่วนของขนาดยาในช่วงขนาดยา 3-15 มิลลิกรัม หลังจากการให้ยาครั้งเดียวและในสภาวะคงตัว

ระดับยาที่อยู่ในสถานะคงตัว

สถานะคงตัวของระดับยาจะเกิดขึ้นหลังจากผ่านไป 10 วัน ค่า C_{max} ของดรอสไพรีโนนอยู่ที่ประมาณ 48.7 ng/mL ภายใน 1-3 ชั่วโมงหลังได้รับยา ความเข้มข้นเฉลี่ยในสภาวะคงตัวตลอดระยะเวลาการให้ยา 24 ชั่วโมงคือประมาณ 22 ng/mL การสะสมยามีจำนวนน้อยมาก โดยที่พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) แต่ละวันที่สภาวะคงตัวมากกว่าพื้นที่ใต้กราฟหลังการให้ยาครั้งเดียว 80%

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ภาวะไตบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของโรคไตต่อเภสัชจลนศาสตร์ของเอสเตตรอลในการศึกษาที่ทำกับดรอสไพรีโนน 3 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียวที่ให้โดยรับประทานเป็นเวลา 14 วัน ระดับดรอสไพรีโนนในซีรัมในสภาวะคงตัวในผู้หญิงที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย (creatinine clearance; CLcr = 50-80 มิลลิตร/นาที) ผลที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้หญิงที่มีการทำงานของไตปกติ ระดับดรอสไพรีโนนในซีรัมสูงขึ้นโดยเฉลี่ย 37% ในผู้หญิงที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลาง (CLcr=30-50 มิลลิตร/นาที) เมื่อเทียบกับผู้หญิงที่มีการทำงานของไตตามปกติ

ภาวะตับบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของโรคตับต่อเภสัชจลนศาสตร์ของเอสเตตรอลในการศึกษาการให้ยาครั้งเดียว การกำจัดดรอสไพรีโนนที่ให้โดยการรับประทาน (CL/F) ลดลงประมาณ 50% ในอาสาสมัครที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางเมื่อเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของตับปกติ

ผู้หญิงวัยเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของเอสเตตรอลและดรอสไพรีโนนในวัยรุ่นหญิงหลังจากมีประจำเดือนครั้งแรก (อายุต่ำกว่า 16 ปี) หลังรับประทานเน็กซ์สเทลลิส

ประชากรกลุ่มพิเศษอื่นๆ

กลุ่มชาติพันธุ์

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของเอสเตอรอลหรือดรอสไพรีโนระหว่างผู้หญิงญี่ปุ่นและผู้หญิงผิวขาวหลังการให้เน็กซ์เทลลิสเพียงครั้งเดียว

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาความเป็นพิษที่เกิดจากการให้เอสเตอรอล ดรอสไพรีโนหรือทั้ง 2 ตัวนี้ร่วมกันอย่างซ้ำๆ บ่งชี้ถึงผลของเอสโตรเจนและเจสทาเจนตามที่คาด

เมื่อระดับยาในร่างกายมากกว่าระดับยาในผู้ใช้เน็กซ์เทลลิสทั่วไป (ประมาณ 27 เท่าสำหรับเอสเตอรอล และประมาณ 3.5 เท่าสำหรับดรอสไพรีโน) จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อหัวใจห้องล่างในลิง โดยไม่มีผลกระทบทางคลินิก หลังการให้ยาทั้ง 2 ตัวร่วมกันซ้ำๆ

การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูพันธุ์ตัวใหญ่และกระต่ายที่ทำกับเอสเตอรอล แสดงให้เห็นผลที่เป็นพิษต่อตัวอ่อนและต่อลูกในท้องในสัตว์เมื่อระดับยาในร่างกายมีนัยสำคัญทางคลินิก ผลที่เป็นพิษนี้เป็นไปได้ว่าขึ้นอยู่กับผลเพิ่มการหดตัวของมดลูกในการตั้งครรภ์ช่วงปลาย

ไม่มีงานวิจัยด้านความเป็นพิษต่อพันธุกรรมและการก่อมะเร็งเมื่อใช้เอสเตอรอลและดรอสไพรีโนร่วมกัน เป็นที่เข้าใจว่าเอสเตอรอลและดรอสไพรีโนไม่มีความเป็นพิษต่อพันธุกรรม อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันว่าเนื้องอกจากฤทธิ์ฮอร์โมนของตัวยานี้สำคัญสองตัวนี้ สเตียรอยด์เพศสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อและเนื้องอกที่ขึ้นกับฮอร์โมนบางชนิดได้

การศึกษาการประเมินความเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อมกับดรอสไพรีโน แสดงให้เห็นว่าดรอสไพรีโนมีศักยภาพในการทำให้เกิดความเสี่ยงต่อสิ่งแวดล้อมในน้ำ (ดูหัวข้อ 6.6)

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายละเอียดเพิ่มปริมาณ

ยาเม็ดออกฤทธิ์ซึมพวเคลือบฟิล์ม

แกนเม็ดยา

Lactose monohydrate

Sodium starch glycolate,

Maize starch

Povidone K30

Magnesium stearate (E470b)

ส่วนเคลือบเม็ดยา

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Cottonseed oil, hydrogenated

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide red (E172)

ยาเม็ดแป้งเคลือบฟิล์มสีขาว

แกนเม็ดยา

Lactose monohydrate

Maize starch

Magnesium stearate (E470b)

ส่วนเคลือบเม็ดยา

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talc (E553b)

Cottonseed oil, hydrogenated

Titanium dioxide (E171)

6.2 ความไม่เข้ากันของตัวยา

ไม่ปรากฏ

6.3 อายุของยา

4 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ไอโซ (PVC/อลูมิเนียม) ที่มียาเม็ดเคลือบฟิล์ม 28 เม็ด (ยาเม็ดออกฤทธิ์สัปดาห์ 24 เม็ด และยาเม็ดแป้งสีขาว 4 เม็ด) ในกล่องที่มีสติ๊กเกอร์วันในสัปดาห์แบบมีกาวในตัวจำนวน 1 แผ่น

ขนาดบรรจุ: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 28 (1 × 28) เม็ด

6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัด

ดรอสไพรีโนนในผลิตภัณฑ์ยาอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อสิ่งแวดล้อม (ดูหัวข้อ 5.3)
ควรกำจัดผลิตภัณฑ์ยาหรือวัสดุเหลือที่ไม่ได้ใช้ตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไอลิค (ประเทศไทย) จำกัด

จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ประเทศไทย

ผลิตโดย Haupt Pharma Münster GmbH (Münster, Germany)

8. เลขทะเบียนตำรับยาที่อนุญาตให้ทำการตลาด

2C XXXX/XX

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา/วันที่ต่ออายุทะเบียนตำรับยา

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา:

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

XXXXXX

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอุดตัน และโรคตับ
2. ไม่ควรใช้ในสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน เช่น มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดอักเสบ โรคอ้วน เบาหวาน ความดันโลหิตสูง
3. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยหรือผู้ที่มีประวัติมีเนื้องอกที่ตับ และผู้ป่วยที่สงสัยเป็นมะเร็งที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศ เช่น มะเร็งเต้านม หรือมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์
4. ระมัดระวังการใช้ในสตรีที่สูบบุหรี่โดยเฉพาะสตรีที่อายุมากกว่า 35 ปี ควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยา
5. กรณีที่ใช้นอกเหนือจากเพื่อการคุมกำเนิด ให้ปรึกษาแพทย์

6. หากใช้ยาแล้วมีอาการผิดปกติให้รีบปรึกษาแพทย์