



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Β.ΡΗΓΑ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 12-3-2012
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 18801

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό DYDROGESTERONE (συνθετικό προγεστερινοειδές)

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προσρίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ.1052/Τεύχος Δεύτερο / 12-7-2010) "Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προισταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-200/15-7-2011

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό DYDROGESTERONE ορίζεται ως εξής:

Κείμενο εγκυκλίου για προϊόντα που περιέχουν ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ προγεστερινοειδές ως μόνο δραστικό συστατικό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SmPC)

1.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Τα προγεστερινοειδή ή προγεσταγόνα διακρίνονται στην φυσική προγεστερόνη και στα συνθετικά, τα οποία είναι :

A) παράγωγα της προγεστερόνης (υδροξυπρογεστερόνη, μεντροξυπρογεστερόνη, μεγκεστρόλη, διυδρογεστερόνη, αλυλοεστρενόλη) και

B) παράγωγα της 19-νορντεστοστερόνης (νορεθιντρόνη, νορεθινοντρέλη, νοργκεστρέλη, ντεζογκεστρέλη, νοργκεστιμάτη, νορεθιστερόνη).

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μορφές για χορήγηση από του στόματος, ενδομυϊκώς, κολπικώς

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καταστάσεις οφειλόμενες σε ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσεως του κύκλου - δυσμηνόρροια, μηνορραγία, δευτεροπαθής αμηνόρροια.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε συνδυασμό με οιστρογόνα.

Ενδομητρίωση

4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης

Ανάλογα με την ένδειξη, την δραστική και την μορφή εκάστου προϊόντος.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Γνωστά προγεσταγονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα ή υποψία ύπαρξης προγεσταγονο-εξαρτώμενων νεοπλασμάτων.

Κολπική αιμορραγία που δεν έχει διερευνηθεί.

Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία του ενδομητρίου (σε χρήστριες οιστρογόνων):

Αντενδείξεις στη χρήση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα.

Αρτηριακή υπέρταση. Ηπατική ανεπάρκεια. Ως διαγνωστική δοκιμασία για τυχόν ύπαρξη κήσεως. Παλίνδρομη κήση. Καρκίνος του μαστού ή των γεννητικών οργάνων. Θρομβοφλεβίτις, θρομβοεμβολικές καταστάσεις παρούσες ή προηγηθείσες.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος των μαστών και των γεννητικών οργάνων και να επαναλαμβάνεται σε τακτά διαστήματα εφόσον η αγωγή είναι μακροχρόνια, ώστε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο νεοπλασίας. Επίσης πριν την έναρξη αγωγής για αιμορραγία πέραν του φυσιολογικού, θα πρέπει να διευκρινίζεται η αιτιολογία της αιμορραγίας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αγωγή με προγεστερινοειδή συσχετίστηκε με μεταβολές στην ηπατική λειτουργία που συνοδεύονται μερικές φορές από κλινικά συμπτώματα. Συνεπώς, τα προγεστερινοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με οξεία ηπατοπάθεια ή με ιστορικό ηπατοπάθειας εφόσον τα αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές. Σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Αιμορραγία εκ διαφυγής μπορεί να εμφανιστεί σε λίγους ασθενείς.

Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Αν υφίσταται κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις, έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/ και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι συγκεκριμένες αυτές καταστάσεις μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το «όνομα προϊόντος»

- Πορφυρία
- Κατάθλιψη.

Άλλες καταστάσεις

(Ανάλογα με τα έκδοχα του προϊόντος): Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, όπως Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση του «όνομα προϊόντος» στην ένδειξη «πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου σε χρήστριες οιστρογόνων»:

Βλ. και προειδοποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος του σκευάσματος με το οιστρογόνο.

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετε-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς, η αγωγή με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) πρέπει να αρχίζει μόνον εάν τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Περιοδικά, κατ' ελάχιστον ετησίως, πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της Θ.Ο.Υ. και η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται μόνον εάν τα πλεονεκτήματα βαρύνουν περισσότερο των μειονεκτημάτων.

Ιατρική εξέταση / παρακολούθηση:

- Πριν την έναρξη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) ή την επανέναρξή της μετά από διακοπή, πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου και του οικογενειακού). Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της γυναικολογικής και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό, και με βάση τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις για τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της αγωγής συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων πρέπει να εξατομικεύονται. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους.
- Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανόμενης της μαστογραφίας, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Υπερπλασία του ενδομητρίου:

- Μακροχρόνια χρήση οιστρογόνων χωρίς την προσθήκη προγεσταγόνων αυξάνει την πιθανότητα υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Σημαντική πρόληψη αυτού του κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί

συνδυάζοντας την θεραπεία οιστρογόνων με ένα προγεσταγόνο, όπως τη δυδρογεστερόνη, κατ' ελάχιστον για 12 ημέρες ανά κύκλο.

Καρκίνος του μαστού:

- Μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η μελέτη WHI (Women's Health Initiative Study) και επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της Million Women Study (MWS), έδειξαν ότι στις γυναίκες που έχουν λάβει οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων – προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια παρατηρείται αυξημένος σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη. Ο κίνδυνος επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας σε επίπεδα ίσα με εκείνα προ της αγωγής. Η μελέτη MWS έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού γυναικών σε αγωγή με συζευγμένα οιστρογόνα ιπείου προέλευσης [conjugated equine estrogens (CEE)], ή οιστραδιόλη (E2), ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο. Ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος από το χορηγηθέν δοσολογικό σχήμα (διαδοχική ή συνεχόμενη χορήγηση προγεστγόνου) και από τον τύπο του προγεσταγόνου.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος:

- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ στις χρήστριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Η πιθανότητα για κάτι τέτοιο είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της αγωγής με ΘΟΥ παρά αργότερα.
- Γενικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ είναι:
 - ο Θετικό ατομικό ιστορικό
 - ο Θετικό οικογενειακό ιστορικό
 - ο Σοβαρή παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος > 30kg/m²)
 - ο Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τον πιθανό ρόλο των κισσών στην ΦΘΕΝ

- Οι ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενης ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Σε παρουσία πρότερου ατομικού, ή σαφούς οικογενειακού, ιστορικού θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής, θα πρέπει να διεξάγεται έρευνα ώστε να αποκλειστεί θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς αντενδείκνυται. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της αγωγής.

- Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά το χειρουργείο. Όπου παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες πριν την επέμβαση και να ξαναρχίζει μόνον όταν η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.
- Αν εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς για την ανάγκη να επικοινωνούν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος:

- Τυχοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση συζευγμένου οιστρογόνου και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA) δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες [η WHI και η HERS, δηλ. η μελέτη Καρδιάς και Θεραπείας Υποκατάστασης με Οιστρογόνα/Προγεστερόνη (Heart and Estrogen/progestin Replacement therapy)] έχουν δείξει πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και καμία ένδειξη κάποιας συνολικής ωφέλιμης επίδρασης.

Εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA):

- Σε μία μεγάλη τυχοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) σε υγιείς γυναίκες αναφέρθηκε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου συζευγμένου με οξική μεδροξυπρογεστερόνη.

Ασθενείς με επιληψία, ημικρανία, άσθμα, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια και γενικώς με καταστάσεις που είναι δυνατόν να επιδεινωθούν από την κατακράτηση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή χρειάζονται τακτική παρακολούθηση γιατί μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής.

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και αν χρειάζεται να ελέγχεται το ενδεχόμενο επιδράσεως της μακρόχρονης με προγεσταγόνα αγωγής στη λειτουργία της υποφύσεως, των ωοθηκών, των επινεφριδίων, της μήτρας και του ήπατος.

Η αγωγή με προγεσταγόνα μπορεί να καλύψει την επέλευση της εμμηνόπαυσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις των προγεσταγόνων με άλλα φάρμακα που να έχουν σαφή κλινική σημασία.

Πιθανόν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα εξετάσεων της ηπατικής βιολογίας, των παραγόντων πήξεων VII, VIII, IX και X, της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της δοκιμασίας μετυραπόνης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το «όνομα προϊόντος» δεν ενδείκνυται για χρήση κατά την κύηση. Εάν η έγκυος εκτέθηκε στην λήψη συνθετικών προγεστερινοειδών κατά την εγκυμοσύνη ή κατέστη έγκυος ενώ λάμβανε προγεστερινοειδή πρέπει να ενημερώνεται για τους πιθανούς κινδύνους που διατρέχει το κύημα.

Προστίθενται τα επιδημιολογικά δεδομένα και μελέτες σε πειραματόζωα για έκαστο προϊόν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι το «όνομα προϊόντος», σε θεραπευτική δόση, μειώνει τη γονιμότητα.

Γαλουχία

Το «όνομα προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν αναμένονται, εκτός των περιπτώσεων ατόμων που μπορεί να εμφανίσουν υπνηλία, τα οποία πρέπει να προειδοποιούνται ανάλογα.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές γεύσης, αύξηση ή μείωση του βάρους του σώματος. Μελάγχρωση, χλόασμα δέρματος, ακμή, απώλεια τριχών, υπερτρίχωση. Γυναικομαστία, διαταραχές της γενετήσιας δραστηριότητας. Κατάθλιψη, καταβολή, υπνηλία ή αύπνια. Πυρετός, συμπτώματα προεμνηνορροσιακού συνδρόμου, διαταραχές περιόδου.

Σπάνια, αναφύλαξη ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αύξηση των λιπιδίων του αίματος. Αρρενοποίηση θηλέων και υποσπαδίας αρρένων εμβρύων, ιδίως στα παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης.

Προστίθενται οι ανεπιθύμητες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και / ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, για έκαστο προϊόν

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αγωγή οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλ. και Παράγραφο 4.4):

- καρκίνος του μαστού
- υπερπλασία του ενδομητρίου, καρκίνωμα του ενδομητρίου
- όγκοι (κακοήθεις/καλοήθεις) εξαρτώμενοι από φυλετικές ορμόνες

- φλεβική θρομβοεμβολή
- έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακό επεισόδιο

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται επίταση των φαρμακολογικών επιδράσεων των προγεστερινοειδών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ουρογεννητικό σύστημα και ορμόνες του φύλου, κωδικός ATC:

Τα προγεσταγόνα είναι λιπόφιλες ουσίες που διαχέονται ελεύθερα στα κύτταρα όπου ενώνονται με τους υποδοχείς της προγεστερόνης. Οι τελευταίοι εκφράζονται στα γεννητικά όργανα της γυναίκας, τον μαζικό αδένα, το ΚΝΣ και την υπόφυση. Ο συνδεδεμένος υποδοχέας αντιδρά με στοιχεία απάντησης στην προγεστερόνη των γονιδίων-στόχων και ρυθμίζει την έκφρασή τους. Τα προγεστερινοειδή διευκολύνουν την διαφοροποίηση και αντιτίθενται στην δράση των οιστρογόνων στην διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Μετατρέπουν το υπερπλαστικό ενδομήτριο σε εκκριτικό. Αναστέλλουν την παραγωγή της γοναδοτροπίνης. Τα παράγωγα της νορτεστοστερόνης έχουν ισχυρότερη αναβολική και ανδρογόνο δράση. Διεγείρουν την ανάπτυξη των μαζικών αδενών, καθιστούν πυκνότερη τη βλέννη του τραχήλου της μήτρας, αυξάνουν την θερμοκρασία του σώματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικώς τα από του στόματος χορηγούμενα προγεσταγόνα υφίστανται έντονο το φαινόμενο της πρώτης διόδου δια του ήπατος και η βιοδιαθεσιμότητα είναι ανάλογα μικρή. Τα παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης υφίστανται μικρότερης έκτασης ηπατικό μεταβολισμό. Μεταβολίζονται σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες οι οποίοι συνδέονται με θειικές και γλυκουρονικές ομάδες και αποβάλλονται στα ούρα.

Στο πλάσμα η προγεστερόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες και την σφαιρίνη που συνδέει τα κορτικοστεροειδή, ενώ τα 19-Νορ παράγωγα συνδέονται με την σφαιρίνη που συνδέει τα φυλετικά στεροειδή.

5.3 Προκλινικά στοιχεία

Ανάλογα με έκαστο προϊόν

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

- 6.2 **Ασυμβατότητες**
Δεν εφαρμόζεται
- 6.3 **Διάρκεια ζωής**
- 6.4 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**
- 6.5 **Φύση και συστατικά του περιέκτη**
- 6.6 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**
- 6.7 **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**
- 7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛ/ΡΙΑΣ.**
- 9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό DYDROGESTERONE ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

- 1.1 **Όνομασία:**
- 1.2 **Σύνθεση** : *Δραστική ουσία* :
Έκδοχα :
- 1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή:**
- 1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:**
- 1.5 **Περιγραφή - Συσκευασία:**
- 1.6 **Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Ορμόνες του φύλου (προγεσταγόνα)
- 1.7 **Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:**
- 1.8 **Παρασκευαστής:**
- 1.9 **Συσκευαστής:**

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές Πληροφορίες:

Τα προγεστερινοειδή ή προγεσταγόνα διακρίνονται στην φυσική προγεστερόνη και στα συνθετικά, τα οποία είναι :

A) παράγωγα της προγεστερόνης (υδροξυπρογεστερόνη, μεντροξυπρογεστερόνη, μεγκεστρόλη, διυδρογεστερόνη, αλλοεστρενόλη) και

B) παράγωγα της 19-νορτεστοστερόνης (νορεθιντρόνη, νορεθινοντρέλη, νοργκεστρέλη, ντεζογκεστρέλη, νοργκεστιμάτη, νορεθιστερόνη).

Τα προγεσταγόνα είναι λιπόφιλες ουσίες που διαχέονται ελεύθερα στα κύτταρα όπου ενώνονται με τους υποδοχείς της προγεστερόνης. Οι τελευταίοι εκφράζονται στα γεννητικά όργανα της γυναίκας, τον μαζικό αδένα, το ΚΝΣ και την υπόφυση. Ο συνδεδεμένος υποδοχέας αντιδρά με στοιχεία απάντησης στην προγεστερόνη των γονιδίων-στόχων και ρυθμίζει την έκφρασή τους. Τα προγεστερινοειδή διευκολύνουν την διαφοροποίηση και αντιτίθενται στην δράση των οιστρογόνων στην διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Μετατρέπουν το υπερπλαστικό ενδομήτριο σε εκκριτικό. Αναστέλλουν την παραγωγή της γοναδοτροπίνης. Τα παράγωγα της νορτεστοστερόνης έχουν ισχυρότερη αναβολική και ανδρογόνο δράση. Διεγείρουν την ανάπτυξη των μαζικών αδένων, καθιστούν πυκνότερη τη βλέννη του τραχήλου της μήτρας, αυξάνουν την θερμοκρασία του σώματος.

Γενικώς τα από του στόματος χορηγούμενα προγεσταγόνα υφίστανται έντονο το φαινόμενο της πρώτης διόδου δια του ήπατος και η βιοδιαθεσιμότητα είναι ανάλογα μικρή. Τα παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης υφίστανται μικρότερης έκτασης ηπατικό μεταβολισμό. Μεταβολίζονται σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες οι οποίοι συνδέονται με θεικές και γλυκουρονικές ομάδες και αποβάλλονται στα ούρα.

Στο πλάσμα η προγεστερόνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες και την σφαιρίνη που συνδέει τα κορτικοστεροειδή, ενώ τα 19-Νορ παράγωγα συνδέονται με την σφαιρίνη που συνδέει τα φυλετικά στεροειδή.

2.2 Ενδείξεις:

Καταστάσεις οφειλόμενες σε ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσεως του κύκλου - δυσμηνόρροια, μηνορραγία, δευτεροπαθής αμηνόρροια.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε συνδυασμό με οιστρογόνα.

Ενδομητρίωση

2.3 Αντενδείξεις:

Υπερευαισθησία στη δραστική ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Γνωστά προγεσταγονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα ή υποψία ύπαρξης προγεσταγονοεξαρτώμενων νεοπλασμάτων.

Κολπική αιμορραγία που δεν έχει διερευνηθεί.

Εάν χρησιμοποιείται στην πρόληψη υπερπλασίας του ενδομητρίου (σε χρήστριες οιστρογόνων):

Αντενδείξεις στη χρήση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα.

Αρτηριακή υπέρταση. Ηπατική ανεπάρκεια. Ως διαγνωστική δοκιμασία για τυχόν ύπαρξη κύψεως. Παλίνδρομη κύηση. Καρκίνος του μαστού ή των γεννητικών οργάνων, Θρομβοφλεβίτις, θρομβοεμβολικές καταστάσεις παρούσες ή προιγηθείσες.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

2.4.1 Γενικά

Πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος των μαστών και των γεννητικών οργάνων και να επαναλαμβάνεται σε τακτά διαστήματα εφόσον η αγωγή είναι μακροχρόνια, ώστε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο νεοπλασίας. Επίσης, πριν την έναρξη αγωγής για αιμορραγία πέραν του φυσιολογικού, θα πρέπει να διευκρινίζεται η αιτιολογία της αιμορραγίας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αγωγή με προγεστερινοειδή συσχετίστηκε με μεταβολές στην ηπατική λειτουργία που συνοδεύονται μερικές φορές από κλινικά συμπτώματα. Συνεπώς, τα προγεστερινοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με οξεία ηπατοπάθεια ή με ιστορικό ηπατοπάθειας εφόσον τα αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές. Σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Αιμορραγία εκ διαφυγής μπορεί να εμφανιστεί σε λίγους ασθενείς.

Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Αν υφίσταται κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις, έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/ και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι συγκεκριμένες αυτές καταστάσεις μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το «όνομα προϊόντος»:

- Πορφυρία
- Κατάθλιψη.

Άλλες καταστάσεις

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση της δυδρογεστερόνης στην ένδειξη «πρόληψη της υπερπλασίας του ενδομητρίου σε χρήστριες οιστρογόνων»:

Βλ. και προειδοποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος του σκευάσματος με το οιστρογόνο.

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ανεπάρκειας οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, η αγωγή με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) πρέπει να αρχίζει μόνον εάν τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Περιοδικά, κατ' ελάχιστον ετησίως, πρέπει να διενεργείται προσεκτική αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της Θ.Ο.Υ. και η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται μόνον εάν τα πλεονεκτήματα βαρύνουν περισσότερο των μειονεκτημάτων.

Ιατρική εξέταση / παρακολούθηση:

- Πριν την έναρξη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.) ή την επανέναρξη της μετά από διακοπή, πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου και του οικογενειακού). Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της γυναικολογικής και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό, καθώς και τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις για τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της αγωγής συνιστώνται

περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων πρέπει να εξατομικεύονται. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους.

- Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανόμενης της μαστογραφίας, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Υπερπλασία του ενδομητρίου:

- Μακροχρόνια χρήση οιστρογόνων χωρίς την προσθήκη προγεσταγόνων αυξάνει την πιθανότητα υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Σημαντική πρόληψη αυτού του κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί συνδυάζοντας την θεραπεία οιστρογόνων με ένα προγεσταγόνο, όπως τη δυδρογεστερόνη, κατ' ελάχιστον για 12 ημέρες ανά κύκλο.

Καρκίνος του μαστού:

- Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η μελέτη WHI (Women's Health Initiative Study) και επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της Million Women Study (MWS), έδειξαν ότι στις γυναίκες που έχουν λάβει οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων – προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια παρατηρείται αυξημένος σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη. Ο κίνδυνος επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας σε επίπεδα ίσα με εκείνα προ της αγωγής.. Η μελέτη MWS έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού γυναικών σε αγωγή με συζευγμένα οιστρογόνα ιπείου προέλευσης [conjugated equine estrogens (CEE)], ή οιστραδιόλη (E2), ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο. Ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος από το χορηγηθέν δοσολογικό σχήμα (διαδοχική ή συνεχόμενη χορήγηση προγεσταγόνου) και από τον τύπο του προγεσταγόνου.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος:

- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και επιδημιολογικές μελέτες βρήκαν κατά δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ στις χρήστριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Η πιθανότητα για κάτι τέτοιο είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της αγωγής με ΘΟΥ παρά αργότερα.
- Γενικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕΝ είναι:
 - Θετικό ατομικό ιστορικό
 - Θετικό οικογενειακό ιστορικό
 - Σοβαρή παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος > 30kg/m²)
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τον πιθανό ρόλο των κιρσών στην ΦΘΕΝ.

- Οι ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενης ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Σε παρουσία πρότερου ατομικού, ή σαφούς οικογενειακού, ιστορικού θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής, θα πρέπει να διεξάγεται έρευνα ώστε να αποκλειστεί θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς αντενδείκνυται. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της αγωγής.
- Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να αυξηθεί προσωρινά με παρατεταμένη ακινητοποίηση, εκτεταμένα τραύματα ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά το χειρουργείο. Όπου παρατεταμένη ακινητοποίηση πρόκειται να ακολουθήσει μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (ιδίως στην κοιλιά ή ορθοπεδική στα κάτω άκρα), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες πριν την επέμβαση και να ξαναρχίζει μόνον όταν η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.
- Αν εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς για την ανάγκη να επικοινωνούν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος:

- Τυχοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση συζευγμένου οιστρογόνου και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (MPA) δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες [η WHI και η HERS, δηλ. η μελέτη Καρδιάς και Θεραπείας Υποκατάστασης με Οιστρογόνα/Προγεστερόνη (Heart and Estrogen/progestin Replacement therapy)] έχουν δείξει πιθανή αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης και καμία ένδειξη κάποιας συνολικής ωφέλιμης επίδρασης.

Εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA):

- Σε μία μεγάλη τυχοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) σε υγιείς γυναίκες αναφέρθηκε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου συζευγμένου με οξική μεδροξυπρογεστερόνη.

Ασθενείς με επιληψία, ημικρανία, άσθμα, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια και γενικώς με καταστάσεις που είναι δυνατόν να επιδεινωθούν από την κατακράτηση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή χρειάζονται τακτική παρακολούθηση γιατί μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής.

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και αν χρειάζεται να ελέγχεται το ενδεχόμενο επιδράσεως της μακρόχρονης με προγεσταγόνα αγωγής στη λειτουργία της υποφύσεως, των ωοθηκών, των επινεφριδίων, της μήτρας και του ήπατος.
Η αγωγή με προγεσταγόνα μπορεί να καλύψει την επέλευση της εμμηνόπαυσης.

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Βλ. παρ. 2.4.1 "Γενικά".

2.4.3 Κύηση

Το «όνομα προϊόντος» δεν ενδείκνυται για χρήση κατά την κύηση. Εάν η έγκυος εκτέθηκε στην λήψη συνθετικών προγεστερινοειδών κατά την εγκυμοσύνη ή κατέστη έγκυος ενώ λάμβανε προγεστερινοειδή πρέπει να ενημερώνεται για τους πιθανούς κινδύνους που διατρέχει το κύημα.

2.4.4 Γαλουχία

Το «όνομα προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

2.4.5 Παιδιά

Δεν χορηγείται. Βλ. και παράγραφο 2.3.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναμένεται, εκτός των περιπτώσεων ατόμων που μπορεί να εμφανίσουν υπνηλία, τα οποία πρέπει να προειδοποιούνται ανάλογα.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Δεν εφαρμόζεται. Βλ. και παράγραφο 2.3.

(Ανάλογα με τα έκδοχα του προϊόντος): Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, όπως Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν

2.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες:

Δεν υπάρχουν γνωστές αλληλεπιδράσεις των προγεσταγόνων με άλλα φάρμακα που να έχουν σαφή κλινική σημασία.

Πιθανόν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα εξετάσεων της ηπατικής βιολογίας, των παραγόντων πήξεων VII, VIII, IX και X, της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της δοκιμασίας μετυραπόνης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

2.6 Δοσολογία:

Ανάλογα με την ένδειξη, την δραστική και την μορφή εκάστου προϊόντος.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται επίταση των φαρμακολογικών επιδράσεων των προγεστερινοειδών.

- 2.8 Τι πρέπει να γνωρίζετε σε περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε κάποια δόση:**
Λάβετε τη δόση μόλις συνειδητοποιήσετε την παράλειψη και συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση.
- 2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες:**
Γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές γεύσης, αύξηση ή μείωση του βάρους του σώματος. Μελάγχρωση, χλόασμα δέρματος, ακμή, απώλεια τριχών, υπερτρίχωση. Γυναικομαστία, διαταραχές της γενετήσιας δραστηριότητας. Κατάθλιψη, καταβολή, υπνηλία ή αϋπνία. Πυρετός, συμπτώματα προεμνηορρυσιακού συνδρόμου, διαταραχές περιόδου.
Σπάνια, αναφύλαξη ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αύξηση των λιπιδίων του αίματος. Αρρενοποίηση θηλέων και υποσπαδίας αρρένων εμβρύων, ιδίως στα παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης.
Προστίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και / ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, για έκαστο προϊόν.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αγωγή οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλ. και Παράγραφο 2.4):*
- καρκίνος του μαστού
 - υπερπλασία του ενδομητρίου, καρκίνωμα του ενδομητρίου
 - όγκοι (κακοήθεις/καλοήθεις) εξαρτώμενοι από φυλετικές ορμόνες
 - φλεβική θρομβοεμβολή
 - έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακό επεισόδιο
- 2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:**
- 2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**
- 2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:**

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο ιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί τον ιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεσθε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. Τρόπος διάθεσης :

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ : 210.77.93.777.-

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω **παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.37418/06-6-2008** μόνο για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν **συνθετικό** προγεστερινοειδές ως μόνο δραστικό συστατικό. **Η υπ' αριθμ. 37418/ 06-6-2008** ισχύει για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν **φυσικό** προγεστερινοειδές ως μόνο δραστικό συστατικό.

Κοινοποίηση:

ΕΤ. :ABBOTT LABORATORIES ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
Λ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 512
17456 ΑΛΙΜΟΣ

Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΙΣΤΑΜΕΝΗ ΔΔΥΕΠ

ANNA ΚΑΤΣΙΦΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΣΕΙΣ
Η ΠΡΟΙΣΤΑΜΕΝΗ
ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ

4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδών "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
- ✓ 11. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αग्रινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
13. Σύλλογο Αντίπτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσιού
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. Οργανισμός Ασφάλισης Ελεύθερων Επαγγελματιών Ο.Α.Ε.Ε
Αγ. Κων/νου 5, 103 51 Αθήνα
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου