

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUPHASTON - οδηγίες από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Duphaston 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg διυδρογεστερόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 111,1 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, διχοτομούμενα, λευκού χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με την εκτύπωση «155» και στα δύο τμήματα εκατέρωθεν της εγκοπής (μεγέθους 7 mm).

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για το διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καταστάσεις οφειλόμενες σε ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσεως του κύκλου – δυσμηνόρροια, μηννορραγία, δευτεροπαθής αμηνόρροια.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε συνδυασμό με οιστρογόνα.

Ενδομητρίωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία, το σχήμα και η διάρκεια της θεραπείας μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας και την κλινική ανταπόκριση.

Δυσμηνόρροια: 10 ή 20 mg διυδρογεστερόνης την ημέρα από την 5η ημέρα έως την 25η ημέρα του έμμηνου κύκλου.

Ενδομητρίωση: 10 έως 30 mg διυδρογεστερόνης την ημέρα από την 5η έως την 25η ημέρα του κύκλου ή συνεχώς.

Δευτεροπαθής αμηνόρροια: 10 ή 20 mg διυδρογεστερόνης την ημέρα. Πρέπει να χορηγείται κάθε ημέρα για 14 ημέρες κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του θεωρητικού έμμηνου κύκλου με σκοπό την παραγωγή ενός καλώς εκκριτικού ενδομητρίου που έχει επαρκώς πληρωθεί με ενδογενή ή εξωγενή οιστρογόνα.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης:

- Συνεχής διαδοχική θεραπεία: ένα οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς και ένα δισκίο των 10 mg δυδρογεστερόνης προστίθεται για τις τελευταίες 14 ημέρες του κάθε κύκλου των 28 ημερών με ένα διαδοχικό τρόπο.
- Κυκλική θεραπεία: Όταν ένα οιστρογόνο χορηγείται κυκλικά σε θεραπεία με μεσοδιαστήματα άνευ φαρμάκου, συνήθως 21 ημέρες υπό θεραπεία και 7 ημέρες άνευ θεραπείας. Ένα δισκίο των 10 mg δυδρογεστερόνης προστίθεται στις τελευταίες 12-14 ημέρες της θεραπείας με οιστρογόνα.
- Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δόση μπορεί εν συνεχεία να ρυθμιστεί στα 20 mg δυδρογεστερόνης την ημέρα.

Αιμορραγία εκ διακοπής συνήθως εμφανίζεται με τη χρήση δυδρογεστερόνης. Η χρήση της συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνου/ προγεστερόνης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση θα πρέπει να περιορίζεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και στο συντομότερο χρονικό διάστημα που να είναι συμβατό με τους στόχους της θεραπείας και τους κινδύνους για κάθε γυναίκα ξεχωριστά και πρέπει να αξιολογείται τακτικά.

Δεν υπάρχει ενδεδειγμένη χρήση της δυδρογεστερόνης πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δυδρογεστερόνης σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων, τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ομοιόμορφα κατανεμημένα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστά προγεσταγόνο-εξαρτώμενα νεοπλασμάτα ή υποψία ύπαρξης προγεσταγόνο-εξαρτώμενων νεοπλασμάτων (π.χ. μηνιγγίωμα).

Κολπική αιμορραγία που δεν έχει διερευνηθεί.

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

Οι αντενδείξεις για τη χρήση οιστρογόνων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με προγεσταγόνα, όπως η δυδρογεστερόνη..

Αρτηριακή υπέρταση. Ηπατική ανεπάρκεια. Ως διαγνωστική δοκιμασία για τυχόν ύπαρξη κήσεως.

Παλίνδρομη κήση. Καρκίνος του μαστού ή των γεννητικών οργάνων. Θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολικές καταστάσεις παρούσες ή προηγηθείσες.

4.4 Ειδικές 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 δυδρογεστερόνης σε περιπτώσεις αιμορραγίας πέραν του φυσιολογικού, θα πρέπει να διευκρινίζεται η αιτιολογία της αιμορραγίας. Αιμορραγία εκ διαφυγής ή σταγονοειδής αιμόρροια μπορεί να εμφανιστούν κατά τους πρώτους μήνες της αγωγής. Εάν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμόρροια εμφανιστούν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα θεραπείας ή συνεχιστούν μετά τη διακοπή της αγωγής, θα πρέπει να διερευνηθεί η σχετική αιτία. Η διερεύνηση μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για να αποκλεισθεί η κακοήθεια στο ενδομήτριο.

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 δυδρογεστερόνη και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας:

- πορφυρία

- κατάθλιψη
- μη φυσιολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας που προκαλούνται από οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν κατά τη χρήση δυδρογεστερόνης σε συνδυασμό με οιστρογόνα για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ):

Βλέπε επίσης τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις των προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα. Για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να αρχίσει μόνο όταν υπάρχουν συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, μια προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και του οφέλους θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα το όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) ή την επανέναρξή της μετά από διακοπή, πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. 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 ή στη νοσοκόμα τους (βλέπε παρακάτω «Καρκίνος του μαστού»). Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των κατάλληλων απεικονιστικών μεθόδων, π.χ. μαστογραφία, θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνωμα:

Σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή αυξάνεται ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκινώματος, όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται ως μονοθεραπεία για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

Η προσθήκη προγεσταγόνου, όπως η κυκλική αγωγή δυδρογεστερόνης για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο 28 ημερών, ή ο συνεχής συνδυασμός οιστρογόνων-προγεσταγόνων σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή μπορεί να αποτρέψει την αύξηση του κινδύνου που σχετίζεται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης που περιλαμβάνει μόνο οιστρογόνα.

Καρκίνος του μαστού:

Η συνολική εμπειρία δείχνει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης που περιλαμβάνει μόνο οιστρογόνα, ο οποίος εξαρτάται από τη διάρκεια λήψης της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων: Η τυχαioποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η Women's Health Initiative Study (WHI) και μια μετα-ανάλυση διερευνητικών επιδημιολογικών μελετών συμφωνούν με τα ευρήματα για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ο οποίος καθίσταται εμφανής μετά από περίπου 3 (1-4) χρόνια. Αποτελέσματα από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ότι μετά από τη διακοπή της θεραπείας, ο αυξημένος κίνδυνος θα μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και ότι ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει στα κανονικά επίπεδα εξαρτάται από τη διάρκεια της προηγούμενης χρήσης της ΘΟΥ. Όταν η ΘΟΥ λαμβάνεται για περισσότερο από 5 χρόνια, ο κίνδυνος ενδέχεται να παραμένει για 10 χρόνια ή περισσότερο. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, και ειδικά η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα των απεικονίσεων στη μαστογραφία γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα ή με συνδυασμό

οιστρογόνων-προγεσταγόνων. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Ορισμένες άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης WHI, καταδεικνύουν ότι η χρήση συνδυασμένων θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να συσχετιστεί με παρόμοιο ή ελαφρώς μικρότερο, κίνδυνο.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο κατά 1,3-3 φορές κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ), δηλ. εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Η πιθανότητα για κάτι τέτοιο είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της αγωγής με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης παρά αργότερα.

Οι ασθενείς με γνωστή θρομβοφιλική κατάσταση έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να συμβάλλει σε αυτόν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε αυτές τις ασθενείς.

Γενικά αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο περιλαμβάνουν: χρήση οιστρογόνων, μεγάλη ηλικία, μείζονα χειρουργική επέμβαση, παρατεταμένη ακινητοποίηση, παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$), εγκυμοσύνη/περίοδο λοχείας, συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (ΣΕΛ) και καρκίνο. Δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τον πιθανό ρόλο των κινδύνων στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Όπως σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μέτρα προφύλαξης για την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν πρέπει να ακολουθήσει παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης 4 έως 6 εβδομάδες πριν την επέμβαση. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου όταν η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.

Σε γυναίκες χωρίς προσωπικό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αλλά με ένα πρώτου βαθμού συγγενή με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, ενδέχεται να συστήνεται έλεγχος μετά από προσεκτική καθοδήγηση σχετικά με τους περιορισμούς του (ένα μέρος μόνον των θρομβοφιλικών προβλημάτων εντοπίζονται μέσω του ελέγχου).

Εάν εντοπιστεί θρομβοφιλικό πρόβλημα που έχει οδηγήσει σε θρόμβωση σε μέλη της οικογένειας ή εάν αυτό σχετίζεται με ένα «σοβαρό» πρόβλημα (π.χ. έλλειψη αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός των προβλημάτων), η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται.

Για τις γυναίκες που βρίσκονται ήδη σε χρόνια αντιπηκτική αγωγή απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου από τη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

Εάν εμφανιστεί φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη να επικοινωνούν αμέσως με το γιατρό τους εάν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για προστασία από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε γυναίκες με ή χωρίς υπάρχουσα στεφανιαία νόσο που έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή οιστρογόνου μόνο.

Θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων: Ο σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων είναι ελαφρώς αυξημένος. Καθώς ο αρχικός απόλυτος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου λόγω της χρήσης οιστρογόνων-προγεσταγόνων είναι πολύ χαμηλός σε υγιείς γυναίκες κοντά στην εμμηνόπαυση, αλλά αυξάνεται σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων-προγεσταγόνων και μόνο οιστρογόνου συνδέονται με αύξηση κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από 1 έως και 1,5 φορά. Ο σχετικός κίνδυνος δεν αλλάζει με την ηλικία ή το χρονικό διάστημα από την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, αφού ο αρχικός κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο είναι έντονα ηλικιακά εξαρτώμενος, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες που χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία.

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 χρειαστεί αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής.

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

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

Εκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική 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 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένα in vitro δείχνουν ότι η κύρια μεταβολική οδός που οδηγεί στην παραγωγή του βασικού φαρμακολογικά δραστικού μεταβολίτη 20α διυδροδυδρογεστερόνη (DHD) καταλύεται από την αλδο-κετο αναγωγή 1C (aldo-keto reductase 1C, AKR 1C) στο ανθρώπινο κυτοσόλιο. Μαζί με το μεταβολισμό που λαμβάνει χώρα στο κυτοσόλιο, υπάρχουν μεταβολικοί μετασχηματισμοί από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), σχεδόν αποκλειστικά μέσω του CYP3A4, με αποτέλεσμα να προκύπτουν αρκετοί μικρής σημασίας μεταβολίτες. Ο κύριος ενεργός μεταβολίτης DHD είναι το υπόστρωμα για το μεταβολικό μετασχηματισμό μέσω του CYP3A4.

Ως εκ τούτου, ο μεταβολισμός της δυδρογεστερόνης και της DHD μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση ουσιών που είναι γνωστό ότι επάγουν τα ένζυμα CYP, όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη), τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη) και φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν π.χ. υπερικό (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*), φασκόμηλο ή ginkgo biloba.

Η ριτοναβίρη και η νελφινάβιρη, αν και γνωστοί ισχυροί αναστολείς του ενζυμικού κυτοχρώματος, αντίθετα, παρουσιάζουν επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες.

Κλινικά, αυξημένος μεταβολισμός της δυδρογεστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αποτέλεσμα και σε αλλαγές στο αιμορραγικό προφίλ.

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η δυδρογεστερόνη και η DHD δεν αναστέλλουν ούτε επάγουν τα μεταβολιζόμενα μέσω CYP ένζυμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπολογίζεται ότι περισσότερες από 10 εκατομμύρια κυήσεις έχουν εκτεθεί σε δυδρογεστερόνη.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν ενδείξεις για βλαβερές συνέπειες από τη χρήση δυδρογεστερόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι ορισμένα προγεσταγόνα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποσπαδίας. Ωστόσο, επειδή αυτό δεν έχει ευκρινώς επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα από άλλες

μελέτες, δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τη συμβολή των προγεσταγόνων στις περιπτώσεις υποσπαδίας. Κλινικές μελέτες, όπου ένας μικρός αριθμός γυναικών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δυδρογεστερόνη στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, δεν έχουν δείξει κάποια αύξηση του κινδύνου. Μέχρι σήμερα δεν είναι διαθέσιμο κανένα άλλο επιδημιολογικό δεδομένο.

Οι επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες εμβρυικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης συμφωνούν με το φαρμακολογικό προφίλ. Δυσμενείς επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που υπερέβησαν σημαντικά τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η δυδρογεστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν είναι σαφώς ενδεδειγμένο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της δυδρογεστερόνης στο μητρικό γάλα. Η εμπειρία με άλλα προγεσταγόνα δείχνει ότι τα προγεσταγόνα και οι μεταβολίτες περνούν στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κίνδυνος για το παιδί. Ως εκ τούτου, η δυδρογεστερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της δυδρογεστερόνης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δυδρογεστερόνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σπανίως, η δυδρογεστερόνη μπορεί να προκαλέσει ήπια υπνηλία και/ή ζάλη, ειδικά εντός των πρώτων λίγων ωρών μετά τη λήψη. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δυδρογεστερόνη σε κλινικές μελέτες με ενδείξεις χωρίς θεραπεία με οιστρογόνο είναι ημικρανίες/κεφαλαλγία, ναυτία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και μαστοδυνία/ευαισθησία μαστού. Γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές γέυσης, μείωση του βάρους του σώματος. Μετάγγρωση, χλόασμα δέρματος, ακμή, απώλεια τριχών, υπερτρίχωση. Γυναικομαστία, διαταραχές της γενετήσιας δραστηριότητας. Κατάθλιψη, καταβολή, αϋπνία. Πυρετός, συμπτώματα προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου.

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τις συχνότητες που αναφέρονται παρακάτω κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με χρήση δυδρογεστερόνης (n=3.483) σε ενδείξεις χωρίς θεραπεία με οιστρογόνο και από αυθόρμητες αναφορές:

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Συχνές ≥1/100, <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000, <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000, <1/1.000
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Αύξηση του μεγέθους των προγεσταγόνο-εξαρτώμενων νεοπλασμάτων (π.χ. μηνιγγίωμα)*

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αιμολυτική αναιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές		Καταθλιπτική διάθεση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ημικρανίες/ κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπνηλία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Έμετος	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική (με ίκτερο, εξασθένηση ή αίσθημα κακουχίας και κοιλιακό άλγος)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργική δερματίτιδα (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση)	Αγγειοοίδημα*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχές εμμήνου ρύσης (συμπεριλαμβάνονται μητρορραγία, μηνορραγία, ολιγομηνόρροια/ αμηνόρροια, δυσμηνόρροια και έμμηνος ρύση ακανόνιστη) Μαστοδυνία/ ευαισθησία μαστού		Οίδημα στήθους
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις		Σωματικό βάρος αυξημένο	

*Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές οι οποίες δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές έχουν αποδοθεί στη «σπάνια» συχνότητα με βάση το γεγονός ότι το ανώτατο όριο 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης της εκτίμησης συχνότητας δεν είναι υψηλότερο από 3/x, όπου x=3.483 (ο συνολικός αριθμός των ατόμων που εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους

Με βάση τις αυθόρμητες αναφορές και τα περιορισμένα δεδομένα κλινικών μελετών, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στους εφήβους αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αγωγή οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και τις πληροφορίες των σκευασμάτων που περιέχουν οιστρογόνο):

- Καρκίνος του μαστού, υπερπλασία του ενδομητρίου, καρκίνωμα του ενδομητρίου, καρκίνος των ωοθηκών
- Φλεβική θρομβοεμβολή
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Η δυδρογεστερόνη έγινε καλά ανεκτή μετά από του στόματος χορήγηση (έως σήμερα η μέγιστη ημερήσια δόση που έχει ληφθεί από άνθρωπο είναι 360 mg). Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Οι προαναφερθείσες πληροφορίες αφορούν επίσης και την υπερδοσολογία σε παιδιά.

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: G03DB01

Τα προγεσταγόνα είναι λιποφίλες 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 τη διαφοροποίηση και αντιτίθενται στη δράση των οιστρογόνων στη διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Μετατρέπουν το υπερπλαστικό ενδομήτριο σε εκκριτικό. Αναστέλλουν την παραγωγή της γοναδοτροπίνης. Τα παράγωγα της νορ-τεστοστερόνης έχουν ισχυρότερη αναβολική και ανδρογόνο δράση. Διεγείρουν την ανάπτυξη των μαζικών αδένων, καθιστούν πυκνότερη τη βλέννη του τραχήλου της μήτρας, αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος.

Η δυδρογεστερόνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο προγεσταγόνο, το οποίο προάγει την εκκριτική φάση του ενδομητρίου μετά την ευαισθητοποίηση των ιστών της μήτρας από τα οιστρογόνα. Με την αντισταθμιστική δράση της έναντι των οιστρογόνων, η δυδρογεστερόνη παρέχει προστασία έναντι του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπερπλασίας του ενδομητρίου και/ή καρκινογένεσης από τη χορήγηση των οιστρογόνων. Ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις ενδογενούς ανεπάρκειας προγεστερόνης, δεν παρουσιάζει οιστρογονική, ανδρογονική, αναβολική ή κορτικοστεροειδή δράση και δεν αυξάνει τη θερμοκρασία του σώματος.

Πληθυσμός εφήβων

Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η δυδρογεστερόνη είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση συμπτωμάτων δυσμηνόρροιας, προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, δυσλειτουργικής αιμορραγίας μήτρας και ακανόνιστων κύκλων στον πληθυσμό των ασθενών νεότερων των 18 ετών με παρόμοιο τρόπο όπως στον πληθυσμό των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικώς, τα από του στόματος χορηγούμενα προγεσταγόνα υφίστανται έντονα 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-Nor παράγωγα συνδέονται με τη σφαιρίνη που συνδέει τα φυλετικά στεροειδή.

Απορρόφηση:

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η δυδρογεστερόνη απορροφάται ταχύτατα με χρόνο επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) ανάμεσα σε 0,5 και 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δυδρογεστερόνης (από του στόματος δόση 20 mg έναντι 7,8 mg ενδοφλέβιας έγχυσης) είναι 28%.

Ο επόμενος πίνακας παρέχει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δυδρογεστερόνης (D) και της 20-α διδροδυδρογεστερόνης (DHD) μετά από χορήγηση μίας δόσης 10 mg δυδρογεστερόνης:

	D	DHD
$C_{max}(ng/mL)$	2,1	53,0
$AUC_{inf}(ng \times h/mL)$	7,7	322,0

Κατανομή:

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δυδρογεστερόνης, ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) είναι περίπου 1400 L. Η δυδρογεστερόνη και η DHD προσδένονται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%.

Βιομετασχηματισμός:

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η δυδρογεστερόνη μεταβολίζεται ταχέως σε DHD. Τα επίπεδα του κύριου ενεργού μεταβολίτη DHD μεγιστοποιούνται σε περίπου 1,5 ώρες μετά τη δόση. Τα επίπεδα της DHD στο πλάσμα είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά του αρχικού φαρμάκου. Οι λόγοι του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της DHD προς τη δυδρογεστερόνη είναι της τάξεως των 40 και 25, αντίστοιχα. Οι μέσοι τελικοί χρόνοι ημιζωής για τη δυδρογεστερόνη και την DHD κυμαίνονται από 5 έως 7 ώρες και από 14 έως 17 ώρες, αντίστοιχα. Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των μεταβολιτών της δυδρογεστερόνης είναι η διατήρηση της δομής 4,6 διεν-3-όνης του αρχικού μορίου και η απουσία 17 α -υδροξυλίωσης. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει την απουσία οιστρογονικής και ανδρογονικής δράσης για την δυδρογεστερόνη.

Αποβολή:

Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιο-επισημασμένης δυδρογεστερόνης, κατά μέσο όρο το 63% της χορηγηθείσας δόσης αποβάλλεται με τα ούρα. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος είναι 6,4 L/λεπτό.

Η αποβολή ολοκληρώνεται εντός 72 ωρών. Η 20-α διδροδυδρογεστερόνη (DHD) ανιχνεύεται στα ούρα κυρίως συζευγμένη με γλυκουρονικό οξύ.

Δόσεις και χρονικοί περιορισμοί

Η φαρμακοκινητική της μοναδιαίας δόσεως και των πολλαπλών δόσεων από του στόματος χορηγούμενων δόσεων εύρους από 2,5 έως 10 mg είναι γραμμική. Η σύγκριση της κινητικής της μοναδιαίας δόσεως και των πολλαπλών δόσεων δείχνει ότι η φαρμακοκινητική της δυδρογεστερόνης και της DHD δεν μεταβάλλονται εξαιτίας της επανάληψης των δόσεων. Σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) επιτεύχθηκε μετά από 3 ημέρες αγωγής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα που αποκτήθηκαν από συμβατικές μελέτες μοναδιαίας δόσεως και επαναλαμβανόμενων δόσεων για την τοξικότητα, τη γονοτοξικότητα και την αξιολόγηση καρκινογόνου δυναμικού δείχνουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τους ανθρώπους. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε επίμυες έχουν δείξει μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεξέχοντων θηλών (σε επίμυες ηλικίας μεταξύ 11 και 19 ημερών) και υποσπαδία των αρσενικών απογόνων σε μεγάλες δόσεις οι οποίες δεν είναι συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες δόσεις στις οποίες έχει εκτεθεί ο άνθρωπος. Η κλινική συσχέτιση αυτών των παρατηρήσεων δεν είναι γνωστή.

Περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας από πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η δυδρογεστερόνη έχει επιδράσεις επιμήκυνσης του τοκετού, κάτι που είναι σύμφωνο με την προγεσταγονική της δράση.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου:

Μελέτες περιβαλλοντικής αξιολόγησης έχουν δείξει ότι η δυδρογεστερόνη μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη, άμυλο αραβοσίτου, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, μαγνήσιο στεατικό, ύδωρ κεκαθαρμένο, Opadry Y-1-7000 (αποτελείται από υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο E171, πολυαιθυλενογλυκόλη 400).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες αποθήκευσης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από φύλλο αλουμινίου και PVC των 7 ή των 14 δισκίων σε συσκευασίες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον. Τα φάρμακα που δε χρησιμοποιούνται πλέον δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή να επιστρέφεται στο φαρμακείο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος
Τηλ.: 210 9891 777

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41604/07/06-06-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιουνίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ