

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gynofen 35®

(Cyproterone acetate / Ethinylestradiol)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gynofen 35®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Cyproterone acetate: 2,000 mg

Ethinylestradiol: 0,035 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία παθήσεων της γυναίκας που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία, όπως ακμή, ιδίως εκσεσημασμένες μορφές και μορφές τέτοιες, οι οποίες συνοδεύονται από σμηγματόρροια ή από φλεγμονές ή σχηματισμό οζιδίων (βλατιδοφλυκταίνωδης ακμή, οζοκυστική ακμή), ανδρογενετική αλωπεκία, ελαφρές μορφές δασυτριχισμού.

Αν ο δασυτριχισμός έχει εμφανιστεί προσφάτως ή έχει τον τελευταίο καιρό ενισχυθεί σημαντικά, θα πρέπει να αποσαφηνιστούν διαγνωστικά οι αιτίες (παραγωγή ανδρογόνων λόγω ύπαρξης όγκου, βλάβη των επινεφριδιακών ενζύμων).

Αν και το Gynofen 35® παρέχει και αντισυλληπτική κάλυψη, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τις γυναίκες αποκλειστικά και μόνον για αντισυλληπτική χρήση, αλλά θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε γυναίκες που χρειάζονται θεραπεία για τις καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία, όπως αυτές περιγράφονται πιο πάνω.

Συνιστάται να σταματά η θεραπεία 3 με 4 κύκλους αφότου εξαλειφθούν εντελώς οι ενδεικνυόμενες κλινικές καταστάσεις και να μη συνεχίζεται η χρήση του Gynofen 35® αποκλειστικά και μόνον για αντισυλληπτική χρήση.

Η θεραπεία με το Gynofen 35® μπορεί να επαναληφθεί, εάν οι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία υποτροπιάσουν.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Gynofen 35® καταστέλλει την ωορρηξία και για αυτό το λόγο εμποδίζει τη σύλληψη. Για αυτό το λόγο, οι ασθενείς που παίρνουν το Gynofen 35® δεν πρέπει να λαμβάνουν πρόσθετα άλλο ορμονικό αντισυλληπτικό, διότι με αυτό

τον τρόπο η ασθενής θα εξέθετε τον εαυτό της σε υπερβολική δόση ορμονών και αυτό δεν είναι απαραίτητο, για μια αποτελεσματική αντισυλληπτική δράση.

Πριν αρχίσει η λήψη του Gynofen 35® πρέπει να διεξαχθεί μία λεπτομερής γενική και γυναικολογική εξέταση, (συμπεριλαμβανομένων των μαστών και ενός κυτταρολογικού επιχρίσματος του τραχήλου) και να ληφθεί προσεκτικά ένα οικογενειακό ιστορικό. Επιπλέον θα πρέπει να αποκλεισθούν διαταραχές του μηχανισμού πήξεως του αίματος, εάν σε μέλη οικογενείας υπάρχει ιστορικό θρομβοεμβολικών παθήσεων σε νεαρά ηλικία (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αποπληξία, έμφραγμα μυοκαρδίου). Πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κύησης.

Προληπτικά, πρέπει να διεξάγονται εξετάσεις ελέγχου σε χρονικά διαστήματα 6 μηνών κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με το Gynofen 35®.

□ *Εναρξη θεραπείας (Πρώτος κύκλος)*

Η λήψη των δισκίων από την πρώτη συσκευασία Gynofen 35® αρχίζει την 1η ημέρα του κύκλου.

Χορηγείται καθημερινά ένα δισκίο επί 21 συνεχόμενες ημέρες, τις οποίες ακολουθεί διακοπή λήψης 7 ημερών, κατά τη διάρκεια της οποίας εμφανίζεται αιμορραγία εκ διακοπής.

Δεν έχει σημασία ποια ώρα της ημέρας γίνεται η λήψη του δισκίου. Θα πρέπει όμως να διατηρείται σταθερή η ώρα της λήψεως, προτιμότερο μετά το πρωινό ή μετά το βραδινό φαγητό.

□ *Συνέχεια της θεραπείας (Οι επόμενοι κύκλοι)*

Η λήψη των δισκίων συνεχίζεται από την επόμενη συσκευασία Gynofen 35® μετά την 7ήμερη διακοπή, αρχίζοντας την ίδια ημέρα της εβδομάδας που ξεκίνησε η πρώτη λήψη (ανεξάρτητα αν η αιμορραγία, όπως συνήθως συμβαίνει, σταμάτησε ήδη ή συνεχίζεται).

□ *Διάρκεια της χρήσης*

Η διάρκεια της χρήσης κανονίζεται ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Γενικά η θεραπεία πρέπει διεξάγεται για χρονικό διάστημα αρκετών μηνών.

Στη θεραπεία των παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία δεν αναμένεται γενικά άμεσο αποτέλεσμα. Σε όλες τις περιπτώσεις απαιτείται θεραπεία διάρκειας πολλών μηνών. Συνιστάται να χρησιμοποιείται το Gynofen 35® μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων επί 3 έως 4 ακόμη κύκλους.

Όταν σε περιπτώσεις

- α) σοβαρής ακμής ή σμηγματόρροιας με τουλάχιστον 6 μηνών θεραπεία ή
- β) τριχόπτωσης που χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία (αλωπεκία) και δασυτριχισμού με τουλάχιστον 12 μήνες θεραπείας

δεν επιτευχθεί κανένα ή επιτευχθεί μη ικανοποιητικό αποτέλεσμα, θα πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα χορήγησης συνδυασμένης θεραπείας με Gynofen 35®

και συμπληρωματική δόση κυπροτερόνης ή να αναθεωρηθεί η θεραπευτική αγωγή.

Όταν η πάθηση που χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία υποχωρήσει και η επιθυμία για αντισυλληπτική προστασία παραμένει, μπορεί να χορηγηθεί ένα από του στόματος αντισυλληπτικό σκεύασμα χαμηλότερης δοσολογίας. Εάν εμφανιστεί υποτροπή των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία, η θεραπεία με Gynofen 35® μπορεί να επαναληφθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε άνδρες και παιδιά.

Κύηση, γαλουχία, βαρείες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ίκτερος ή παρατεταμένος κνησμός κατά τη διάρκεια μίας προηγούμενης εγκυμοσύνης, σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor, προηγηθένες ή υφιστάμενοι ηπατικοί όγκοι, δρεπανοκυτταρική αναιμία, υφιστάμενος ή θεραπευμένος καρκίνος μαστού ή ενδομητρίου, βαρύς σακχαρώδης διαβήτης με αγγειακές μεταβολές, διαταραχές μεταβολισμού λιπών, έρπης κυήσεως στο αναμνηστικό, ωτοσκλήρυνση με επιδείνωση σε προηγούμενες εγκυμοσύνες, συγγενείς διαταραχές της απεκκριτικής λειτουργίας του ήπατος, αδιευκρίνιστης αιτιολογίας κολπικές αιμορραγίες, πορφυρία, κατάθλιψη, επιληψία.

Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό βεβαιωμένης ιδιοπαθούς φλεβικής θρομβοεμβολής (όπου το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία). Υπάρχουσες φλεβικές θρομβωτικές ή εμβολικές διαδικασίες. Υπάρχουσες ή προηγούμενες αρτηριακές θρομβοεμβολικές διαδικασίες. Υπαρξη ενός σοβαρού ή πολλαπλού παράγοντα κινδύνου για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση μπορεί επίσης να αποτελέσει αντένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές προειδοποιήσεις:

Με την έναρξη της θεραπείας με Gynofen 35® πρέπει να σταματήσει η χορήγηση αντισυλληπτικών μέσων διότι επιτυγχάνεται συγχρόνως και αντισύλληψη.

Οι ακόλουθες καταστάσεις απαιτούν αυστηρή ιατρική παρακολούθηση:

σακχαρώδης διαβήτης, προδιάθεση στον σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κίρσοι, φλεβίτιδα στο ιστορικό, ωτοσκλήρυνση, σκλήρυνση κατά πλάκας, επιληψία, πορφυρία, τετανία, χορεία του Sydenham.

Το Gynofen 35® αποτελείται από το προγεσταγόνο οξική κυπροτερόνη και το οιστρογόνο αιθυνυλοιστραδιόλη και χορηγείται για 21 ημέρες σε μηνιαίο κύκλο. Επομένως, έχει παρόμοια σύνθεση με αυτή ενός συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού. Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ενέχει αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής, συγκριτικά με τη μη χρήση.

Ο επιπλέον κίνδυνος είναι μεγαλύτερος κατά τον πρώτο χρόνο χρήσης των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος είναι μικρότερος από τον κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και που εκτιμάται σε 60 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια. Η ανάρρωση από αυτές τις παθήσεις δεν είναι πάντα πλήρης, η φλεβική θρομβοεμβολή είναι θανατηφόρος στο 1-2% των περιπτώσεων.

Σε μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με χαμηλή δόση οιστρογόνου (< 50 μg αιθυνολοιστραδιόλης) είναι 40 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια. Ο αριθμός αυτός συγκρίνεται με 5-10 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες-χρόνια στις μη χρήστριες.

Ορισμένοι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της φλεβικής θρόμβωσης, π.χ. η σοβαρή παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος > 30kg/m²), η προχωρημένη ηλικία, η γενετική προδιάθεση για τη δημιουργία θρόμβων ή το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό βεβαιωμένης ιδιοπαθούς φλεβικής θρομβοεμβολής (όπου το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής στα αδέρφια ή στους γονείς σε σχετικά μικρή ηλικία, βλέπε παράγραφο 4.3).

Επίσης, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί παροδικά με την παρατεταμένη ακινησία, τις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, ή μείζονες τραυματισμούς (βλέπε «Λόγοι αμέσου διακοπής του Gynofen 35®»).

Υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία που δείχνουν ότι η συχνότητα των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αυξημένη σε γυναίκες που χρησιμοποιούν το Gynofen 35®, συγκρινόμενη με τη συχνότητα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά με χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνο (< 50 μg).

Η ομάδα των γυναικών που λαμβάνουν το Gynofen 35® για θεραπεία παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπερανδρογοναιμία (ακμή, ανδρογενετική αλωπεκία, ελαφρές μορφές δασυτριχισμού) είναι πιθανόν να περιλαμβάνει ασθενείς που μπορεί να έχουν κληρονομικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις όπως ο κίνδυνος που συνδυάζεται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης συσχετίσει τη χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακού θρομβοεμβολισμού (έμφραγμα μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο).

Ορισμένοι παράγοντες, όπως παχυσαρκία, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, διαβήτης και ημικρανία μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο του αρτηριακού θρομβοεμβολισμού. Ο κίνδυνος της αρτηριακής θρόμβωσης που σχετίζεται με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά αυξάνεται με την ηλικία και αυτός ο κίνδυνος επιδεινώνεται με το κάπνισμα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ύστερα από χρήση ορμονικών δραστικών ουσιών όπως αυτές που περιέχει το Gynofen 35® καλοήθεις, σπανιότερα κακοήθεις εξαλλαγές στο ήπαρ, οι οποίες προκάλεσαν μεμονωμένα επικίνδυνες για τη ζωή αιμορραγίες στην κοιλιακή χώρα. Εάν παρουσιαστούν σοβαρά ενοχλήματα στην άνω κοιλία, διόγκωση του ήπατος ή εσωτερικές αιμορραγίες, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διαγνωστική διερεύνηση η περίπτωση του ηπατικού όγκου.

Αιτίες αμέσου διακοπής του Gynofen 35®:

1. Εμφάνιση για πρώτη φορά, ή επιδείνωση ημικρανιών ή ασυνήθιστα συχνών ή ασυνήθιστα δυνατών πονοκεφάλων.
2. Αιφνίδιες διαταραχές οράσεως, διαταραχές ακοής ή άλλες διαταραχές της αντίληψης.
3. Πρώτα σημεία θρομβοφλεβίτιδας ή θρομβοεμβολικών φαινομένων (π.χ. ασυνήθιστοι πόνοι στις κνήμες ή οιδήματα στα πόδια, πόνος στο θώρακα ή βήχας ασαφούς αιτιολογίας). Αίσθημα πόνου ή στενότητας στον θώρακα.
4. 6 εβδομάδες πριν από μία προγραμματισμένη μείζονα χειρουργική επέμβαση (π.χ. στον κορμό, ορθοπεδική επέμβαση, οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στα κάτω άκρα, φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των κιστών ή παρατεταμένη ακινητοποίηση (π.χ. ύστερα από ατύχημα ή εγχείριση). Η χρήση του Gynofen 35® δεν πρέπει να ξαναρχίζει παρά μόνον 2 εβδομάδες μετά την πλήρη κινητοποίηση.
5. Εμφάνιση ίκτερου, εμφάνιση ηπατίτιδος, κνησμός σε όλο το σώμα.
6. Αύξηση επιληπτικών κρίσεων.
7. Σημαντική άνοδος της αρτηριακής πίεσης.
8. Εμφάνιση σοβαρής κατάθλιψης.
9. Εντονος πόνος στην άνω κοιλία ή διόγκωση του ήπατος.
10. Σαφής επιδείνωση καταστάσεων, οι οποίες είναι γνωστό ότι επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια ορμονικής αντισύλληψης ή εγκυμοσύνης
11. Η εγκυμοσύνη αποτελεί λόγο για άμεση διακοπή του σκευάσματος, διότι ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι η από του στόματος αντισύλληψη μπορεί να αυξήσει ελαφρά τον κίνδυνο δυσμορφιών στο έμβρυο, όταν λαμβάνεται στην αρχή της κύησης. Ορισμένοι άλλοι ερευνητές δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν αυτό τον ισχυρισμό. Για αυτό το λόγο δεν μπορεί να αποκλειστεί αυτή η πιθανότητα, αλλά είναι βέβαιο ότι, εφόσον υπάρχει αυτός ο κίνδυνος, τότε είναι μικρός.

Ειδικές προειδοποιήσεις που αφορούν στη σύγχρονη αντισυλληπτική δράση του φαρμάκου

Μη τακτική λήψη

Εάν η ασθενής εκμεταλλεύεται συγχρόνως και την αντισυλληπτική δράση του φαρμάκου και ξεχάσει να πάρει ένα δισκίο Gynofen 35®, πρέπει να

αναπληρωθεί η λήψη το αργότερο μέσα σε 12 ώρες από τη συνηθισμένη ώρα λήψης. Εάν περάσει ένα χρονικό διάστημα περισσότερο από 36 ώρες από τη στιγμή που ελήφθη το τελευταίο δισκίο, δεν είναι πλέον εξασφαλισμένη η αντισυλληπτική προστασία. Η λήψη των δισκίων πρέπει ωστόσο να συνεχιστεί κανονικά από την ανοιγμένη συσκευασία (αγνοώντας το χάπι ή τα χάπια που έχουν ξεχαστεί), ώστε να αποφευχθεί η πρόωρη αιμορραγία. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να λαμβάνονται μη ορμονικά αντισυλληπτικά μέτρα, (με εξαίρεση την ημερολογιακή και τη θερμομετρική μέθοδο) για να αποφευχθεί μία ανεπιθύμητη κύηση που θα υποχρέωνε στη διακοπή λήψης του Gynofen 35®.

Μείωση της αξιοπιστίας του προϊόντος σαν αντισυλληπτικό μπορεί να προκληθεί και μετά από συχνούς εμέτους ή διάρροιες.

Απουσία της αιμορραγίας εκ διακοπής

Εάν κατ' εξαίρεση κατά τη διάρκεια του διαλείμματος που δεν παίρνονται τα δισκία δεν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να αποκλειστεί πρώτα η κύηση πριν συνεχιστεί η χρήση του προϊόντος.

Μέτρα σε ενδιάμεσες αιμορραγίες

Η γυναίκα πρέπει να συνεχίσει τη λήψη του Gynofen 35® ακόμη και εάν δεν εμφανιστεί αιμορραγία εκ διακοπής.

Η στάγδην αιμορραγία σταματά συνήθως αυτόματα. Στην αντίθετη περίπτωση, μπορεί να σταματήσει - όπως και μία ενδιάμεση αιμορραγία με ένταση φυσιολογικής εμμηνορρυσίας - με την πρόσθετη χορήγηση 0,02 - 0,04 mg αιθυνυλοιστραδιόλης για 4 - 5 ημέρες. Αυτή η φαρμακευτική αγωγή δεν θα πρέπει να συνεχιστεί ωστόσο μετά από το τελευταίο δισκίο μίας συσκευασίας Gynofen 35®.

Εάν η αιμορραγία συνεχιστεί ή ξαναεμφανιστεί, θα πρέπει να διεξαχθεί μία λεπτομερής εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της απόξεσης, ώστε να αποκλειστούν οι οργανικοί παράγοντες.

Το ίδιο ισχύει και για τις στάγδην αιμορραγίες, οι οποίες παρουσιάζονται σε άτακτα χρονικά διαστήματα σε περισσότερους συνεχόμενους κύκλους, ή οι οποίες παρουσιάζονται για πρώτη φορά μετά από μακροχρόνια χρήση του Gynofen 35®.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ουσίες που υποκινούν τη λειτουργία των ενζύμων όπως π.χ. τα βαρβιτουρικά, η υδαντοΐνη, η φαινυλοβουταζόνη και η ριφαμπικίνη μπορούν να μειώσουν τη δράση του Gynofen 35®.

Κατά τη σύγχρονη λήψη ορισμένων αντιβιοτικών (π.χ. της αμπικιλίνης) έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα της ουσίας, πιθανόν λόγω των μεταβολών της εντερικής χλωρίδας.

Η ανάγκη σε από του στόματος αντιδιαβητικά ή ινσουλίνη μπορεί να αυξηθεί ως αποτέλεσμα της επίδρασης στην ανεκτικότητα της γλυκόζης, στον σακχαρώδη διαβήτη.

Με την έναρξη χορήγησης Gynofen 35®, πρέπει να σταματήσει η χορήγηση άλλων αντισυλληπτικών σκευασμάτων, διότι το Gynofen 35® έχει συγχρόνως και αντισυλληπτική δράση.

Το οινόπνευμα μειώνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και στις αλκοολικές γυναίκες μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Η χορήγηση του Gynofen 35® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν επέλθει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gynofen 35®, τότε η λήψη του σκευάσματος πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Χρήση κατά τη γαλουχία:

Η χορήγηση του Gynofen 35® αντενδείκνυται και κατά το θηλασμό. Η οξεική κυπροτερόνη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων γυναικών. Περίπου το 0,2% της μητρικής ουσίας φτάνει στο νεογνό μέσω του γάλακτος, ποσότητα, η οποία αντιστοιχεί σε δόση 1 µg/kg. Κατά τη διάρκεια του καθιερωμένου θηλασμού, μπορεί να μεταφερθεί στο νεογέννητο περίπου το 0,02% της ημερήσιας μητρικής δόσης της αιθυλοιστραδιόλης.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σε ευαίσθητα άτομα μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος φλεβικών θρομβώσεων και εμβολών για όλες τις γυναίκες που χρησιμοποιούν το Gynofen 35®. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.4

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να εμφανισθούν κεφαλαλγίες, γαστρικά ενοχλήματα, ναυτία, αίσθημα τάσης στους μαστούς, επηρεασμός του σωματικού βάρους και της libido, κατάθλιψη, δυσθυμία, υπέρταση, κατακράτηση υγρών.

Μετά από μακροχρόνια χρήση εμφανίζεται σπάνια σε γυναίκες με προδιάθεση χλόασμα, του οποίου η ένταση αυξάνεται σε παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο. Οι γυναίκες που έχουν μία τέτοια προδιάθεση δεν πρέπει για τον λόγο αυτό να εκτίθενται στον ήλιο. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε κακή ανεκτικότητα προς τους φακούς επαφής.

Εάν κατά τη διάρκεια των 3 εβδομάδων χορήγησης των δισκίων Gynofen 35® παρουσιαστεί ελαφρά αιμορραγία "εκτός σειράς", να μην διακοπεί η χορήγηση. Σε περίπτωση όμως ισχυρότερης αιμορραγίας προσομοιάζουσας σε κανονική εμμηνορροσία θα πρέπει να ειδοποιηθεί ο γιατρός.

Η μη κανονική λήψη μπορεί να φέρει ανωμαλία στον κύκλο.

Μπορεί σπάνια να προκληθεί διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και σπανιότερα ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια, επίσης αναιμία και διαταραχή της επινεφριδιακής λειτουργίας.

4.9 Υπερδοσολογία

Μελέτες οξείας τοξικότητας μετά από μεμονωμένη χορήγηση έδειξαν πως τα δραστικά συστατικά αιθυνυλοιστραδιόλη και οξείκη κυπροτερόνη που περιέχονται στο σκεύασμα Gynofen 35® δεν είναι τοξικά. Ακόμη και σε περίπτωση από λάθος εφάπαξ λήψης πολλαπλάσιας από τη συνιστώμενη για τη θεραπεία δόσης, δεν αναμένεται κίνδυνος δηλητηρίασης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η οξείκη κυπροτερόνη που περιέχεται στο Gynofen 35® αναστέλλει τη δράση των ανδρογόνων που παράγονται και από τον γυναικείο οργανισμό. Έτσι είναι δυνατόν να θεραπευτούν ασθένειες, των οποίων οι αιτίες είναι είτε αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων ή αυξημένη ευαισθησία σε αυτές τις ορμόνες.

Κατά τη διάρκεια λήψης του Gynofen 35®, μειώνεται η αυξημένη λειτουργία των σμηγματογόνων αδένων, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ακμής και της σμηγματόρροιας. Αυτό οδηγεί - συνήθως μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας - στην ίαση των υπαρχόντων εξανθημάτων της ακμής. Η υπερβολική λιπαρότητα των μαλλιών και του δέρματος γενικά υποχωρεί νωρίτερα. Η τριχόπτωση που ακολουθεί συχνά τη σμηγματόρροια ελαττώνεται. Η θεραπεία με Gynofen 35® ενδείκνυται για γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης, οι οποίες παρουσιάζουν ήπιες μορφές δασυτριχισμού, κυρίως ελαφρά αυξημένη τριχοφυΐα του προσώπου. Τα αποτελέσματα γίνονται ωστόσο εμφανή μετά από πολύμηνη θεραπεία.

Η οξείκη κυπροτερόνη έχει παράλληλα με την περιγραφείσα αντιανδρογόνο δράση και προγεστερονική δράση. Η αποκλειστική χορήγηση της οξείκης κυπροτερόνης θα επέφερε ως εκ τούτου διαταραχές του κύκλου, οι οποίες αποφεύγονται με το Gynofen 35® μέσω του συνδυασμού με αιθυνυλοιστραδιόλη. Προϋπόθεση για αυτό είναι η σύμφωνα με τις οδηγίες και αντίστοιχα προς τον κύκλο λήψη του ιδιοσκευάσματος. Η αντισυλληπτική δράση του Gynofen 35® βασίζεται στην αλληλεπίδραση κεντρικών και περιφερικών μηχανισμών, από τους οποίους οι κυριότεροι είναι η αναστολή της ωορρηξίας και η μεταβολή της τραχηλικής βλέννας. Επιπλέον, το ενδομήτριο προσφέρει ιδιαίτερα ακατάλληλες συνθήκες για τον εμφωλεασμό ενός γονιμοποιημένου ωαρίου λόγω των μορφολογικών και των ενζυμικών μεταβολών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οξείκη κυπροτερόνη

Μετά από την χορήγησή της από το στόμα, η οξεική κυπροτερόνη απορροφάται ολοκληρωτικά για το εύρος της δοσολογίας που εξετάστηκε. Η πρόσληψη του Gynofen 35® έχει ως αποτέλεσμα ένα μέγιστο επίπεδο στον ορό 15 ng οξεικής κυπροτερόνης/ml σε 1,6 ώρες.

Μετά, τα επίπεδα στον ορό μειώνονται σε δύο φάσεις διάθεσης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ημιπεριόδους ζωής 0,8 ωρών και 2,3 ημερών. Η ολική κάθαρση της οξεικής κυπροτερόνης από τον ορό καθορίστηκε στα 3,6 ml/min/kg. Η οξεική κυπροτερόνη μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των υδροξυλιώσεων και των συζεύξεων. Ο κύριος μεταβολίτης της στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το 15β-υδροξυ-παράγωγο της.

Ενα μέρος της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο με τη χολή. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης απεκκρίνεται υπό την μορφή μεταβολιτών σε σχέση ούρα : χολή = 3:7. Η απέκκριση μέσω των νεφρών και της χολής καθορίστηκε πως διεξάγεται με ημιπερίοδο ζωής 1,9 ημερών. Οι μεταβολίτες από το πλάσμα αποικοδομούνται με παρόμοια ταχύτητα (χρόνος ημίσειας ζωής 1,7 ημερών). Η οξεική κυπροτερόνη είναι σχεδόν αποκλειστικά συνδεδεμένη με τις λευκωματίνες του πλάσματος. Περίπου το 3,5 - 4,0 % της ολικής ποσότητας του φαρμάκου βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή. Επειδή η σύνδεση με τις πρωτεΐνες δεν είναι ειδική, οι μεταβολές στα επίπεδα της SHBG δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της οξεικής κυπροτερόνης.

Λόγω της μεγάλης ημιπεριόδου ζωής της τελικής φάσης διάθεσης από το πλάσμα (ορό) και της καθημερινής πρόσληψης, η οξεική κυπροτερόνη συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας. Ο μέσος όρος των μέγιστων επιπέδων του φαρμάκου στον ορό αυξήθηκε από τα 15 ng/ml (ημέρα 1) στα 21 ng/ml και 24 ng/ml κατά το τέλος του πρώτου και του τρίτου κύκλου θεραπείας αντίστοιχα. Η περιοχή που περιγράφεται από την καμπύλη κατανομής της συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο αυξήθηκε στο 2,2πλάσιο (τέλος του κύκλου 1) και στο 2,4πλάσιο (τέλος του κύκλου 3). Μία κατάσταση δυναμικής ισορροπίας επιτυγχάνεται μετά από 10 ημέρες. Μετά από μακροχρόνια θεραπεία, η οξεική κυπροτερόνη συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια των κύκλων αυτών κατά τον παράγοντα 2.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της οξεικής κυπροτερόνης είναι σχεδόν ολοκληρωτική (88% της δόσης). Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της οξεικής κυπροτερόνης του Gynofen 35® είναι 109% σε σύγκριση με ένα υδατικό μικροκρυσταλλικό εναιώρημα.

Το κάπνισμα δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της οξεικής κυπροτερόνης ή της αιθυνυλοιστραδιόλης.

Αιθυνυλοιστραδιόλη

Η αιθυνυλοιστραδιόλη που λαμβάνεται από το στόμα απορροφάται σύντομα και ολοσχερώς. Μετά την πρόσληψη του Gynofen 35®, ο μέσος όρος των μέγιστων επιπέδων του φαρμάκου στον ορό είναι 82 pg/ml και επιτυγχάνεται σε 1,4 ώρες.

Μετά, τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα μειώνονται σε δύο φάσεις, οι

οποίες χαρακτηρίζονται από ημιπεριόδους ζωής 1 - 2 ωρών και 20 ωρών αντίστοιχα. Για λόγους ανάλυσης, οι παράμετροι αυτές μπορούν να υπολογιστούν μόνο για μεγαλύτερες δοσολογίες.

Για την αιθυνυλοιστραδιόλη καθορίστηκε ένας φαινομενικός όγκος κατανομής 5 l/kg και ταχύτητα μεταβολικής κάθαρσης από το πλάσμα περίπου 5 ml/min/kg.

Ο δεσμός της αιθυνυλοιστραδιόλης με τη λευκωματίνη του ορού είναι ισχυρός, αλλά όχι ειδικός. Το 2% των επιπέδων του φαρμάκου βρίσκονται στην ελεύθερη μορφή τους. Κατά την απορρόφηση και την πρώτη διάβαση από το ήπαρ, η αιθυνυλοιστραδιόλη μεταβολίζεται με αποτέλεσμα μειωμένη απόλυτη και μεταβλητή από το στόμα βιοδιαθεσιμότητα. Δεν απεκκρίνεται φάρμακο που δεν έχει μεταβολιστεί. Οι μεταβολίτες της αιθυνυλοιστραδιόλης απεκκρίνονται με ποσοστό ούρων : χολής = 4:6 με ημιπερίοδο ζωής περίπου 1 ημέρας.

Λόγω του χρόνου ζωής της τελικής φάσης διάθεσης από το πλάσμα και της καθημερινής πρόσληψης, επιτυγχάνονται επίπεδα δυναμικής ισορροπίας στο πλάσμα μετά από 3 - 4 ημέρες και είναι κατά 30 - 40% υψηλότερες σε σύγκριση με την εφάπαξ δόση. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα (ουσία αναφοράς: υδατικό μικροκρυσταλλικό εναιώρημα) της αιθυνυλοιστραδιόλης του Gynofen 35® είναι σχεδόν πλήρης.

Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της αιθυνυλοιστραδιόλης μπορεί να επηρεαστεί και θετικά και αρνητικά από άλλα φάρμακα. Δεν υπάρχει ωστόσο αλληλεπίδραση με υψηλές δόσεις βιταμίνης C. Η αιθυνυλοιστραδιόλη αυξάνει, κατά τη συνεχή της χρήση, την ηπατική σύνθεση της SHBG και της CBG (corticoid binding protein). Ωστόσο, μέχρι ποιο σημείο θα προκληθεί η σύνθεση της SHBG εξαρτάται από τη χημική δομή και από τη δόση του παράλληλα χορηγούμενου προγεσταγόνου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Gynofen 35®, οι συγκεντρώσεις της SHBG στον ορό αυξήθηκαν περίπου από 100 nmol/l σε 300 nmol/l και οι συγκεντρώσεις της CBG στον ορό αυξάνονταν από 50 µg/ml σε 95 µg/ml.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μελέτες συστηματικής ανεκτικότητας που έγιναν σε ζώα μετά από επανειλημμένη χορήγηση από το στόμα, δεν παρατηρήθηκαν σημεία συστηματικής δυσανεξίας, τα οποία να απαγορεύσουν τη χρήση του προϊόντος στους ανθρώπους στη δόση, η οποία απαιτείται για τις δεδομένες ενδείξεις.

Για την αιθυνυλοιστραδιόλη και την οξεική κυπροτερόνη δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν πειραματικές μελέτες σε ζώα, ως προς μία πιθανή επίδραση ευαισθητοποίησης.

Ερευνες για την εμβρυοτοξική ή την τερατογεννητική δράση κατά τη χρήση του συνδυασμού των δύο δραστικών ουσιών δεν έδειξαν επιδράσεις που να υποδηλώνουν κάποια γενική τερατογεννητική δράση μετά τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης και πριν από την ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Η χορήγηση οξεικής κυπροτερόνης κατά τη διάρκεια της ορμονοεξαρτώμενης δράσης της διαφοροποίησης των γεννητικών οργάνων

(περίπου μετά την 45η ημέρα της κύησης) θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημεία θηλεοποίησης σε αρσενικά έμβρυα, μετά από υψηλότερες δόσεις. Η παρακολούθηση αρσενικών νεογέννητων βρεφών που είχαν εκτεθεί στην οξεική κυπροτερόνη κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έδειξε σημεία θηλεοποίησης. Ωστόσο η εγκυμοσύνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του Gynofen 35®.

Παρόλο που έρευνες in vitro και in vivo έδωσαν ενδείξεις γενετοξικής δράσης της οξεικής κυπροτερόνης σε ηπατικά κύτταρα αρουραίων, οι έρευνες για την μεταλλαξιογόνο δράση δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυνητικότητα. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η πληροφορία αυτή δεν υποθέτει κάποια σημαντική δυνητικότητα στους ανθρώπους.

Έρευνες ως προς την ογκογεννητική δυνητικότητα δεν φανέρωσαν ενδείξεις μίας ειδικής ογκογεννητικής δράσης μετά τη χρήση του Gynofen 35®. Συγχρόνως, πρέπει να υπενθυμίσουμε πως τα γεννητικά στεροειδή μπορούν να υποστηρίξουν την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων ιστών και όγκων.

Συνολικά, τα διαθέσιμα ευρήματα δεν αποτελούν λόγο για τη μη χρησιμοποίηση του Gynofen 35® σε ανθρώπους, εφόσον χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσεως για τη δεδομένη ένδειξη και στη συνιστώμενη δοσολογία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Εκδοχα

lactose

maize starch

polyvidone 25.000

magnesium stearate

sucrose

polyvidone 700.000

polyethylene glycol 6000

calcium carbonate

talc

glycerin

titanium dioxide (E171)

ferric oxide pigmebt yellow (E 172)

ferric oxide pigment red (E 172)

motanglycol wax

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Gyrofen 35® περιέχονται σε συσκευασία blister που αποτελείται από τα ακόλουθα πρότυπα υλικά φαρμακευτικών συσκευασιών:

Βαθεία χαραγμένες ταινίες από μεμβράνη χλωριούχου πολυβινυλίου με φύλλο αλουμινίου με αρίθμηση και επικάλυψη σφραγισμένη με θερμότητα.

Συσκευασία: Ημερολογιακή συσκευασία με 21 δισκία

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται προσεκτικά, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος να πέσουν σε παιδικά χέρια.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Σωρού 18-20

15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ. 0030 210 6187500

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΕΛΛΑΔΑ: 13487/20-3-2003

ΚΥΠΡΟΣ:S00029

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΕΛΛΑΔΑ:31.10.1989

ΚΥΠΡΟΣ: 24.06.2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2002