

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FEMASTON®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Σε κάθε κεραμόχροο δισκίο *femaston*® 2/10 περιέχεται estradiol hemihydrate (17β-οιστραδιόλης) ισοδύναμη με 2 mg estradiol και σε κάθε κίτρινο δισκίο *femaston*® 2/10 περιέχονται estradiol hemihydrate & dydrogesterone (δυδρογεστερόνης) που ισοδυναμούν με 2 mg estradiol & 10 mg dydrogesterone.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ), των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ανεπάρκεια οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων, στις οποίες άλλα ιδιοσκευάσματα εγκεκριμένα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν είναι καλώς ανεκτά ή αντενδείκνυνται.

Η εμπειρία υποβολής σε θεραπεία γυναικών με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών είναι περιορισμένη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά με *femaston*® 1/10, εφ' όσον αυτό το προϊόν διατίθεται στην αγορά.

Για τις πρώτες 14 ημέρες ενός κύκλου 28 ημερών θα πρέπει να λαμβάνεται καθημερινώς ένα (λευκό) δισκίο *femaston*® 1/10 του 1mg οιστραδιόλης, ενώ καθημερινά, για τις υπόλοιπες 14 ημέρες, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα (γκρί) δισκίο *femaston*® 1/10 των 1mg οιστραδιόλης & 10 mg δυδρογεστερόνης.

Μετά τον πρώτο κύκλο των 28 ημερών, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως ο επόμενος.

Η λήψη των δισκίων θα πρέπει να γίνεται καθημερινά, χωρίς διακοπή, σύμφωνα με την ακολουθία που σημειώνεται στον εσωτερικό περιέκτη.

Σε περίπτωση που η ασθενής έχει ακόμη έμμηνο ρύση, συνιστάται όπως η αγωγή αρχίσει μετά 5 ημέρες από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Σε ασθενείς

που δεν είχαν έμμηνο ρύση μέσα στο τελευταίο έτος, η αγωγή μπορεί να αρχίσει οποτεδήποτε.

Σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί έλεγχος των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων θα πρέπει να χορηγείται *femaston*[®] 2/10 με τον ίδιο τρόπο χορήγησης που περιγράφεται ανωτέρω για το 1/10. Για την έναρξη και συνέχιση της αντιμετώπισης των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα (βλ. επίσης παρ. 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστός καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία ύπαρξης καρκίνου του μαστού.
- Γνωστοί οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξης οιστρογονοεξαρτώμενων κακοηθών όγκων (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου).
- Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα.
- Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία ενδομητρίου.
- Προηγούμενη ιδιοπαθής ή παρούσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου)
- Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές.
- Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Πορφυρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ πρέπει να ξεκινά μόνο για συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, για τους κινδύνους και τα οφέλη πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση, τουλάχιστον κάθε χρόνο και η ΘΟΥ πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη της ΘΟΥ, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της πύελου και των μαστών) θα πρέπει να γίνεται με βάση το ιστορικό αυτό και με βάση τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστώνται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι, η φύση και η συχνότητα των οποίων θα εξατομικεύονται για κάθε γυναίκα. Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στις γυναίκες σχετικά με ποιες μεταβολές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους ή τη νοσοκόμα τους (βλέπε «Καρκίνος του Μαστού» παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας, θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές, τροποποιημένες ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση

Αν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις ή έχει εμφανιστεί στο παρελθόν ή/και έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια προηγούμενης ορμονικής θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το *femaston*[®] και συγκεκριμένα:

- Λειομύωμα (ινομώματα μήτρας) ή ενδομητρίωση
- Ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλέπε παρακάτω).
- Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. καρκίνος μαστού σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς.
- Υπέρταση
- Ηπατικές διαταραχές (π.χ. αδένωμα ήπατος)
- Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
- Χολολιθίαση
- Ημικρανία ή (σοβαρή) κεφαλαλγία
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλέπε παρακάτω).
- Επιληψία
- Άσθμα
- Ωτοσκλήρυνση

Λόγοι για άμεση διακοπή της θεραπείας:

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που διαπιστωθεί κάποια αντένδειξη και στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ίκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Νέα εμφάνιση κεφαλαγίας ημικρανικού τύπου
- Εγκυμοσύνη

Υπερπλασία ενδομητρίου

Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα (βλ. παρ.4.8). Η προσθήκη προγεσταγόνου για τουλάχιστον 12 ημέρες ανά κύκλο σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο.

Αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά από κάποιο χρόνο θεραπείας, ή συνεχίζεται αφού διακοπεί η θεραπεία, θα πρέπει να γίνεται έρευνα για να βρεθεί η αιτία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

Καρκίνος του μαστού

Σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, τη μελέτη

Women's Health Initiative (WHI), και σε επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης Million Women Study (MWS) αναφέρθηκε ότι στις γυναίκες, που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων – προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια (βλ. παρ. 4.8) παρατηρείται αυξημένος 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, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός ολίγων (το πολύ πέντε) ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στη μελέτη MWS, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού με τα συζευγμένα οιστρογόνα ιπείου προέλευσης [conjugated equine estrogens (CEE)] ή την οιστραδιόλη (E2) ήταν μεγαλύτερος όταν προστέθηκε προγεσταγόνο, είτε διαδοχικά είτε συνεχόμενα, και ανεξάρτητα από τον τύπο του προγεσταγόνου. Δεν υπήρχαν ενδείξεις διαφοράς στον κίνδυνο μεταξύ των διαφόρων τρόπων χορήγησης.

Στη μελέτη WHI, η συνεχόμενη χρήση προϊόντος συνδυασμένου συζευγμένου οιστρογόνου ιπείου προέλευσης και οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (CEE + MPA), συσχετίστηκε με καρκίνους του μαστού που ήταν ελαφρώς μεγαλύτερου μεγέθους και παρουσίαζαν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η ΘΟΥ, ιδιαίτερα η θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνων – προγεσταγόνων, αυξάνει την πυκνότητα στις εικόνες της μαστογραφίας, γεγονός, που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τον ακτινολογικό εντοπισμό του καρκίνου του μαστού.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

- Η ΘΟΥ 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 στις χρήτριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη-χρήστριες ΘΟΥ. Για τις μη-χρήστριες ΘΟΥ υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων ΦΘΕΝ που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και 8 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι σε υγιείς γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών θα είναι μεταξύ 2 και 6 (βέλτιστη εκτίμηση=4) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 5 και 15 (βέλτιστη εκτίμηση=9) ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάντος είναι πιθανότερη κατά τον πρώτο χρόνο της ΘΟΥ παρά αργότερα.

- Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τον πιθανό ρόλο των κισρών στη θρομβοεμβολική νόσο.

- Οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΕΝ ή γνωστές θρομβοφιλικές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Η ΘΟΥ μπορεί να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Το ατομικό ή το επιβαρημένο οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής ή υποτροπιάζουσας αυτόματης αποβολής θα πρέπει να ερευνάται ώστε να αποκλειστεί θρομβοφιλική προδιάθεση. Μέχρι να γίνει σε βάθος αξιολόγηση των θρομβοφιλικών παραγόντων ή να αρχίσει αντιπηκτική θεραπεία, η ΘΟΥ σε τέτοιες ασθενείς πρέπει να θεωρείται ως αντενδεικνύομενη. Στις γυναίκες εκείνες που βρίσκονται ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τη ΘΟΥ.
- 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, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες νωρίτερα, αν είναι δυνατόν. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει μέχρις ότου η γυναίκα κινητοποιηθεί πλήρως.
- Αν εμφανιστεί θρομβοεμβολική νόσος μετά την έναρξη της θεραπείας, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους αν αντιληφθούν κάποιο πιθανό σύμπτωμα θρομβοεμβολής (π.χ. επώδυνη διόγκωση σκέλους, αιφνίδιο άλγος στο θώρακα, δύσπνοια).

Στεφανιαία νόσος (CAD)

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE+MPA δεν απέδειξαν την ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα. 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 όχι συνολικό όφελος. Για άλλα προϊόντα ΘΟΥ υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που να εξετάζουν την επίδρασή τους ως προς την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστό αν αυτά τα ευρήματα ισχύουν επίσης και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη WHI) έδειξε, ως δευτερεύον αποτέλεσμα, αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή συνδυασμένη χορήγηση CEE και MPA. Για γυναίκες που δε χρησιμοποιούν ΘΟΥ, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου που θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 5 ετών είναι περίπου 3 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 50 έως 59 ετών και 11 ανά 1000 γυναίκες ηλικίας 60-69 ετών. Υπολογίζεται ότι για γυναίκες που χρησιμοποιούν συζευγμένα οιστρογόνα και MPA για 5 χρόνια, ο αριθμός των επιπλέον περιπτώσεων θα είναι μεταξύ 0 και

3 (βέλτιστη εκτίμηση = 1) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 50-59 ετών και μεταξύ 1 και 9 (βέλτιστη εκτίμηση= 4) ανά 1000 χρήστριες ηλικίας 60-69 ετών. Είναι άγνωστο αν ο αυξημένος αυτός κίνδυνος ισχύει και για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

Καρκίνος των ωοθηκών

Η μακροχρόνια (τουλάχιστον 5 έως 10 χρόνια) χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα σε γυναίκες μετά από υστερεκτομή έχει συσχετισθεί σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Δεν είναι βέβαιο αν η μακροχρόνια συνδυασμένη ΘΟΥ αντιπροσωπεύει διαφορετική πιθανότητα κινδύνου από τα προϊόντα μόνο με οιστρογόνα.

Άλλες καταστάσεις

- Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς αναμένεται αύξηση των επιπέδων κυκλοφορούντων δραστικών συστατικών του *femaston*[®].
- Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαμία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια οιστρογονικής ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα με τη χορήγηση οιστρογονοθεραπείας σε τέτοιες περιπτώσεις.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG), προκαλώντας αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυρεοειδικής ορμόνης, όπως αυτή μετράται δια του συνδεδεμένου με πρωτεΐνες ιωδίου (PBI), τα επίπεδα T4 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο ή χρωματογραφικά) ή τα επίπεδα T3 (με ραδιοανοσομετρική μέθοδο). Το κλάσμα πρόσληψης T3 μειώνεται, αντικατοπτρίζοντας την αυξημένη TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες δεσμευτικές πρωτεΐνες μπορεί να αυξηθούν στο πλάσμα π.χ. η σφαιρίνη που συνδέεται με τα κορτικοστεροειδή (CBG), η σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG) προκαλώντας αύξηση των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των ορμονών του φύλου αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικών ενεργών ορμονών παραμένουν αμετάβλητες. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση (υπόστρωμα αγγειοτασίνης/ ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερούλοπλασμίνη).
- Δεν υπάρχουν συμπερασματικά στοιχεία για τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας. Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη μελέτη WHI σχετικά με αύξηση κινδύνου πιθανής άνοιας σε γυναίκες που ξεκινούν να χρησιμοποιούν συνεχώς συνδυασμένα CEE και MPA από την ηλικία των 65 ετών. Δεν είναι γνωστό αν τα ευρήματα ισχύουν για νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για άλλα προϊόντα ΘΟΥ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντι-λοιμώδη (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη), που ως γνωστό επάγουν τα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων ένζυμα, και πιο συγκεκριμένα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η ριτοναβίρη και η νελφίναβιρη παρόλο που είναι γνωστά ως ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν αντιθέτως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων.

Από κλινική άποψη, ο αυξημένος μεταβολισμός οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα και αλλαγές στο αιμορραγικό προφίλ της μήτρας.

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις της δυδρογεστερόνης με άλλα φάρμακα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το *femaston*[®] δεν ενδείκνυται για χρήση κατά την κύηση. Αν προκύψει κύηση κατά τη φαρμακευτική αγωγή με το *femaston*[®], η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Από κλινική άποψη, τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό κυήσεων όπου υπήρξε έκθεση στο προϊόν δεν δείχνουν ανεπιθύμητες επιδράσεις της δυδρογεστερόνης, στο έμβρυο.

Τα αποτελέσματα από την πλειονότητα των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών μελετών, που σχετίζονται με ακούσια έκθεση του εμβρύου σε συνδυασμούς οιστρογόνων και προγεσταγόνων δεν δείχνουν τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Γαλουχία

Το *femaston*[®] δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το *femaston*[®] δεν επιδρά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) που έχουν αναφερθεί, σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, είναι οι επόμενες:

Κατηγορία	Συνήθεις ΑΕ	Μη συνήθεις	Σπάνιες ΑΕ	Πολύ σπάνιες
-----------	-------------	-------------	------------	--------------

οργάνων κατά το σύστημα MedDRA	>1/100, <1/10	ΑΕ >1/1.000, <1/100	>1/10.000, <1/1.000	<1/10.000 συμπεριλαμβανόμενων μεμονωμένων αναφορών
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική καντιντίαση		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα		Αύξηση του μεγέθους του λειομώματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Αιμολυτική αναιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη, μεταβολή στη libido, νευρικότητα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ημικρανία	Ζάλη		Χορεία
Οφθαλμικές διαταραχές			Δυσανεξία των φακών επαφής, κύρτωση του κερατοειδούς	
Καρδιακές διαταραχές				Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική θρομβοεμβολή		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός			Έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Νόσος της χοληδόχου κύστης	Μεταβολές στην ηπατική λειτουργία, μερικές φορές με εξασθένηση ή αίσθημα κακουχίας, ίκτερο και κοιλιακό άλγος.	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου		Δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις,		Χλόασμα ή μελάνωμα, που μπορεί να

ιστού		εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός		επιμένει και μετά τη διακοπή του φαρμάκου, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Κράμπες κάτω άκρων	Οσφυαλγία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Μαστοδυνία / ευαισθησία μαστού, αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμόρροια, άλγος της πυέλου	Μεταβολή στην διάβρωση του τραχήλου, μεταβολή στις κολπικές εκκρίσεις, δυσμηνόρροια	Διόγκωση του μαστού Συμπτώματ α ομοιάζοντα με τα προεμνηορ- ρυσιακά	
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές				Επιδείνωση της πορφυρίας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση / ελάττωση σωματικού βάρους			

Καρκίνος του μαστού

Σύμφωνα με δεδομένα από ένα μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, τη μελέτη WHI, ο συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνει όσο παρατείνεται η διάρκεια της χρήσης της ΘΟΥ σε άτομα που λαμβάνουν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που την έλαβαν πρόσφατα.

Για τη ΘΟΥ με χορήγηση μόνο οιστρογόνων, οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου [relative risk (RR)] από μία εκ νέου ανάλυση των αρχικών δεδομένων από 51 επιδημιολογικές μελέτες (στις οποίες >80% από τα άτομα που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ έλαβαν ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνα) και από την επιδημιολογική μελέτη MWS είναι παρόμοιες με RR 1,35 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 – 1,49) και 1,30 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,21 – 1,40), αντιστοίχως.

Για τη ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρθηκε αυξημένος συνολικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με χορήγηση μόνο οιστρογόνων.

Στην MWS αναφέρθηκε ότι, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ, η χρήση ΘΟΥ με συνδυασμό διαφόρων τύπων οιστρογόνου – προγεσταγόνου συσχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (RR= 2,00, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,88 – 2,12) από τη χρήση μόνο οιστρογόνων (RR = 1,30, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1,21 – 1,40) ή τη χρήση τιμπολόνης (RR = 1,45, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης : 1,25 – 1,68).

Στη μελέτη WHI αναφέρθηκε εκτίμηση κινδύνου 1,24 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1,01 – 1,54) μετά από 5,6 χρόνια χρήσης ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνου – προγεσταγόνου (CEE + MPA) σε όλες τις γυναίκες που την έλαβαν έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι απόλυτοι κίνδυνοι, που υπολογίσθηκαν στις μελέτες MWS και WHI παρατίθενται παρακάτω:

Στη MWS εκτιμήθηκε, με βάση τη γνωστή μέση επίπτωση του καρκίνου του μαστού στις ανεπτυγμένες χώρες ότι:

- Περίπου σε 32 στις 1000 γυναίκες, που δεν χρησιμοποιούσαν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού μεταξύ της ηλικίας των 50 και των 64 ετών.
- Για κάθε 1000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ στον παρόντα χρόνο ή που χρησιμοποίησαν πρόσφατα, ο αριθμός των *επιπλέον* περιστατικών κατά την διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου θα είναι:
 - Για γυναίκες που χρησιμοποιούσαν θεραπεία υποκατάστασης *μόνο με οιστρογόνα*
 - από 0 έως 3 (βέλτιστη εκτίμηση=1,5) για 5ετή χρήση
 - από 3 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=5) για 10ετή χρήση.
 - Για γυναίκες που χρησιμοποίησαν ΘΟΥ *συνδυασμού οιστρογόνων και προγεσταγόνων*,
 - από 5 έως 7 (βέλτιστη εκτίμηση=6) για 5ετή χρήση.
 - από 18 έως 20 (βέλτιστη εκτίμηση=19) για 10ετή χρήση.

Στη μελέτη WHI εκτιμήθηκε ότι μετά από 5,6 χρόνια παρακολούθησης γυναικών, ηλικίας από 50 έως 79 ετών, θα παρουσιασθούν 8 *επιπλέον* περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού τα οποία θεωρείται ότι οφείλονται σε ΘΟΥ συνδυασμού οιστρογόνων – προγεσταγόνων (CEE + MPA) ανά 10.000 χρόνια γυναικών.

Σύμφωνα με τους υπολογισμούς από τα δεδομένα της μελέτης, εκτιμάται ότι:

- Για 1000 γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναμένεται να διαγνωσθούν περίπου 16 περιστατικά διηθητικού καρκίνου του μαστού σε 5 χρόνια.
- Για 1000 γυναίκες που χρησιμοποίησαν Θ.Ο.Υ συνδυασμού οιστρογόνων + προγεσταγόνων (CEE + MPA), ο αριθμός *επιπλέον* περιστατικών αναμένεται να είναι από 0 έως 9 (βέλτιστη εκτίμηση = 4) για 5ετή χρήση.

Ο αριθμός επιπλέον περιστατικών καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ΘΟΥ είναι γενικά παρόμοιος μεταξύ των γυναικών που ξεκινούν ΘΟΥ ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της χρήσης (μεταξύ της ηλικίας των 45 και των 65 ετών) (βλέπε παρ. 4.4).

Καρκίνος του Ενδομητρίου

Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος για υπερπλασία του ενδομητρίου και καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει όσο παρατείνεται η χρήση ορμονοθεραπείας μόνο με οιστρογόνα. Σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, η βέλτιστη εκτίμηση του κινδύνου είναι ότι σε 5 για κάθε 1000 γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν ΘΟΥ, αναμένεται ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του ενδομητρίου μεταξύ των 50 και των 65 ετών. Ανάλογα με την διάρκεια της θεραπείας και της δόσης οιστρογόνων, η αναφερόμενη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία με χορήγηση μόνο οιστρογόνων είναι από 2 έως 12 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ΘΟΥ. Με την προσθήκη προγεσταγόνου σε μονοθεραπεία οιστρογόνων μειώνεται σημαντικά ο αυξημένος αυτός κίνδυνος.

Έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία οιστρογόνων / προγεσταγόνων:

- Οιστρογονοεξαρτώμενα καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου.
- Η θρομβοεμβολική νόσος, π.χ. εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων ή της πυέλου και πνευμονική εμβολή είναι περισσότερο συνηθισμένη στις γυναίκες που λαμβάνουν ΘΟΥ από ότι σε αυτές που δεν λαμβάνουν. Για επιπλέον πληροφορίες, βλέπε τις παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.
- Έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Νόσος της χοληδόχου κύστης.
- Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα και αγγειακή πορφύρα.
- Πιθανή άνοια (βλ. παρ. 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οιστραδιόλη και η δυδρογεστερόνη είναι ουσίες με χαμηλή τοξικότητα. Θεωρητικά, συμπτώματα όπως η ναυτία, ο έμετος, η υπνηλία και η ζάλη μπορεί να εμφανιστούν σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Είναι απίθανο να χρειαστεί κάποια ειδική ή συμπτωματική αγωγή.

Οι προαναφερθείσες πληροφορίες βρίσκουν εφαρμογή επίσης και επί υπερδοσολογίας σε παιδιά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:G03FB08 (Οιστρογόνα: ουρογεννητικό σύστημα και ορμόνες του φύλου)

Κυκλική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (συνδυασμός οιστραδιόλης και τεστοστερόνης)

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Οιστραδιόλη

Το δραστικό συστατικό, μία συνθετική 17β-οιστραδιόλη, είναι χημικά και βιολογικά όμοιο με την ενδογενή ανθρώπινη οιστραδιόλη. Η οιστραδιόλη είναι το πιο σημαντικό οιστρογόνο με τη μεγαλύτερη δραστηριότητα, σε σχέση με τις άλλες ορμόνες των ωοθηκών. Υποκαθιστά την έλλειψη παραγωγής οιστρογόνων στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Τα οιστρογόνα προλαμβάνουν την οστική απώλεια που ακολουθεί την εμμηνόπαυση ή την ωοθηκεκτομή. Τα οιστρογόνα είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στα οστά και στο μεταβολισμό των λιπών. Τα ενδογενή οιστρογόνα συμμετέχουν σε ορισμένες λειτουργίες της μήτρας και των συνοδών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του πολλαπλασιασμού κυττάρων του ενδομητρίου και των κυκλικών μεταβολών στον τράχηλο και τον κόλπο. Επίσης, τα οιστρογόνα επηρεάζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα και μπορεί να έχουν έμμεσες θετικές ψυχοτρόπους δράσεις.

Δυδρογεστερόνη

Η δυδρογεστερόνη είναι ένα δραστικό από του στόματος χορηγούμενο προγεσταγόνο που έχει δραστηριότητα συγκρίσιμη με αυτή παρεντερικά χορηγούμενου προγεσταγόνου.

Η δυδρογεστερόνη, όταν χορηγείται στα πλαίσια της ΘΟΥ μετά από την επίδραση των οιστρογόνων στη μήτρα, επιφέρει πλήρως την εκκριτική φάση στο ενδομήτριο, παρέχοντας προστασία έναντι του αυξημένου οιστρογονο-εξαρτώμενου κινδύνου υπερπλασίας ή και καρκίνου του ενδομητρίου, χωρίς ανδρογόνους παράπλευρες επιδράσεις.

Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, τα μη αντιρροπούμενα με προγεσταγόνο οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου. Η προσθήκη προγεσταγόνου ελαττώνει σημαντικά αλλά δεν εξαλείφει τον κίνδυνο υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από τα οιστρογόνα σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Πληροφορίες από κλινικές μελέτες

- Ανακούφιση των συμπτωμάτων ανεπάρκειας οιστρογόνων και προφίλ εμμήνου ρύσεως. Ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης επετεύχθη κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Κανονική αιμορραγία από απόσυρση, με το *femaston*[®] 2/10, εμφανίστηκε στο 90% των γυναικών με μέση διάρκεια 5 μέρες. Αιμορραγία από απόσυρση συνήθως ξεκίνησε τη μέρα του τελευταίου δισκίου δυδρογεστερόνης. Εμφανίστηκε αιμορραγία εκ διαφυγής και/ή σταγονοειδής αιμορραγία στο 10% των γυναικών. Παρατηρήθηκε αμηνόρροια (όχι αιμορραγία ή σταγονοειδής αιμορραγία) στο 5-15% των γυναικών ανά κύκλο κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας.

Κανονική αιμορραγία από απόσυρση, με το *femaston*[®] 1/10, εμφανίστηκε στο 75-80% των γυναικών. Η μέρα που ξεκίνησε η αιμορραγία, η διάρκειά της, καθώς και ο αριθμός γυναικών με διαλείπουσα αιμορραγία ήταν όμοια με αυτά του *femaston*[®] 2/10, αλλά υπήρχαν περισσότερες γυναίκες ανά κύκλο με

αμηνόρροια (10-25% ανά κύκλο).

Πρόληψη της οστεοπόρωσης

- Η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης συσχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιάπλασης και ελάττωση της οστικής μάζας. Η δράση των οιστρογόνων στην οστική πυκνότητα εξαρτάται από τη δόση. Η προστασία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική για τόσο διάστημα όσο συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή της ΘΟΥ, η οστική μάζα μειώνεται με ρυθμό παρόμοιο με εκείνο των γυναικών, που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία.
- Από δεδομένα από τη μελέτη WHI και από μετα-ανάλυση μελετών, προκύπτει ότι η τρέχουσα χρήση ΘΟΥ, με μονοθεραπεία οιστρογόνων ή με χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα – που χορηγούνται σε υγιείς κυρίως γυναίκες – μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και άλλων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η ΘΟΥ έχει επίσης τη δυνατότητα πρόληψης των καταγμάτων σε γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και/ή εδραιωμένη οστεοπόρωση, αλλά τα σχετικά δεδομένα είναι περιορισμένα.
- Μετά από δύο χρόνια θεραπείας με το *femaston*[®] 2/10, η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (BMD) ήταν 6,7% ± 3,9% (μέση τιμή ± SD). Το ποσοστό των γυναικών που διατήρησαν ή αύξησαν την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 94,5%. Για το *femaston*[®] 1/10, η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (BMD) ήταν 5,2% ± 3,8% (μέση τιμή ± SD) και το ποσοστό των γυναικών που διατήρησαν ή αύξησαν την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 93,0%.
- Το *femaston*[®] είχε επίσης επίδραση στην οστική πυκνότητα του ισχίου. Η αύξηση μετά από δύο χρόνια αγωγής με 1 mg οιστραδιόλης ήταν 2,7% ± 4,2% (μέση τιμή ± SD) στον αυχένα του μηριαίου οστού, 3,5% ± 5,0% (μέση τιμή ± SD) στον τροχαντήρα και 2,7% ± 6,7% (μέση τιμή ± SD) στο τρίγωνο Wards. Η αύξηση μετά από δύο χρόνια αγωγής με 2 mg οιστραδιόλης ήταν 2,6% ± 5,0% (μέση τιμή ± SD) στον αυχένα του μηριαίου οστού, 4,6% ± 5,0% (μέση τιμή ± SD) στον τροχαντήρα και 4,1% ± 7,4% (μέση τιμή ± SD) στο τρίγωνο Wards. Το ποσοστό των γυναικών που διατήρησαν ή αύξησαν την οστική πυκνότητα στις 3 περιοχές του ισχίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 67-78% για αγωγή με 1 mg οιστραδιόλης και 71-88% για αγωγή με 2 mg οιστραδιόλης, αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οιστραδιόλη

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η οιστραδιόλη σε μικρομερή σωματίδια απορροφάται αμέσως από τη γαστρεντερική οδό αλλά μεταβολίζεται εκτενώς. Οι κύριοι μη-συζευγμένοι και συζευγμένοι μεταβολίτες της είναι η οιστρόνη και θειϊκή οιστρόνη. Οι μεταβολίτες αυτοί μπορεί να συμβάλλουν στην οιστρογόνο δράση είτε άμεσα είτε μέσω μετατροπής σε οιστραδιόλη (τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 28pg/ml με μέγιστη τιμή τα 54pg/ml).

Η θειϊκή οιστρόνη μπορεί να υπαχθεί στον εντεροηπατικό κύκλο. Οι κύριες ενώσεις που ανευρίσκονται στα ούρα είναι τα γλυκουρονίδια της οιστρόνης και οιστραδιόλης.

Τα οιστρογόνα αποβάλλονται στο μητρικό γάλα.

Δυδρογεστερόνη

Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης δυδρογεστερόνης, κατά μέσο όρο το 63% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα. Εντός 72 ωρών η απέκκριση είναι πλήρης.

Στον άνθρωπο, η δυδρογεστερόνη μεταβολίζεται πλήρως και ο κύριος μεταβολίτης της είναι η 20 α-διυδρο-δυδρογεστερόνη (DHD) που ανιχνεύεται στα ούρα κυρίως συζευγμένη με γλυκουρονικό οξύ.

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των μεταβολιτών είναι η διατήρηση της δομής της 4,6 διεν-3-όνης των προδρόμων ουσιών και η απουσία της 17α-υδροξυλίωσης, γεγονός που αιτιολογεί την απουσία οιστρογόνου και ανδρογόνου δράσης της δυδρογεστερόνης.

Μετά την από του στόματος χορήγηση της δυδρογεστερόνης, τα επίπεδα της DHD στο πλάσμα είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά του προδρόμου φαρμάκου. Ο λόγος της συγκέντρωσης της DHD προς τη δυδρογεστερόνη στη μονάδα του χρόνου (AUC) καθώς και ο λόγος των μέγιστων συγκεντρώσεων τους στο πλάσμα (C_{max}) είναι της τάξης των 40 και 25, αντιστοίχως. Η δυδρογεστερόνη απορροφάται ταχέως και οι χρόνοι επίτευξης των μέγιστων συγκεντρώσεων (T_{max}) για τη δυδρογεστερόνη και τη DHD κυμαίνονται από ½-2 ½ ώρες.

Ο μέσος χρόνος ημιζωής για τη δυδρογεστερόνη και τη DHD κυμαίνεται από 5 ως 7 ώρες, και 14 ως 17 ώρες, αντιστοίχως.

Η δυδρογεστερόνη δεν αποβάλλεται με τα ούρα ως πρεγνανδιόλη, όπως συμβαίνει με τη προγεστερόνη και συνεπώς η ανάλυση της ενδογενώς παραγόμενης προγεστερόνης, βάση της αποβαλλόμενης πρεγνανδιόλης, παραμένει εφικτή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Υψηλές δόσεις οιστραδιόλης πέρα των φυσιολογικών ορίων (παρατεταμένη υπερδοσολογία) έχουν συσχετισθεί με την επαγωγή όγκων σε οιστρογονο-εξαρτώμενα όργανα-στόχους όλων των ειδών των τρωκτικών που εξετάστηκαν. Υπάρχουν ξεκάθαρες διαφορές ανάμεσα στα είδη όσον αφορά την τοξικολογία, φαρμακολογία και τη φαρμακοδυναμική.

Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν με τη δυδρογεστερόνη σε μελέτες τοξικότητας είναι χαρακτηριστικές των ενώσεων που μοιάζουν με την προγεστερόνη.

Δόσεις ικανές να προκαλέσουν μεταβολές από τη μεσολάβηση ορμονών, όταν χορηγήθηκαν σε επίμυες και ποντίκια δεν έδωσαν ενδείξεις καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:

lactose, methylhydroxypropylcellulose, maize starch, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate

Χρωστική κεραμόχρους δισκίου (2mg/tab):

Opadry OY-6957 pink (hypromellose E464, talc, titanium dioxide E171, polyethylene glycol 400, iron oxide red E172, iron oxide black E172, iron oxide yellow E172).

Χρωστική κίτρινου δισκίου (2, (2+10)mg/tab):

Opadry OY-02B22764 yellow (hypromellose E464, talc, titanium dioxide E171, polyethylene glycol 400, iron oxide yellow E172).

6.2 Ασυμβατότητες:

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής:

3 χρόνια στην αρχική συσκευασία και για τις συνιστώμενες συνθήκες φύλαξης (θερμοκρασία περιβάλλοντος κάτω των 25°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Θερμοκρασία περιβάλλοντος κάτω των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

28 δισκία σε blister από PVC / φύλλο αλουμινίου (14 κεραμόχρωρα δισκία οιστραδιόλης και 14 κίτρινα δισκία οιστραδιόλης/δυδρογεστερόνης).

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Δεν εφαρμόζεται

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε., Λεωφ.Βουλιαγμένης 512, 17456 Άλιμος, Αθήνα. Τηλ. 210.99.85.222

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8565/6-2-2007

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

14-2-1996

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Νοέμβριος 2010

