جيستروميد مضغوطات

ميدروكسي بروجستيرون أسيتات

2.5 ملغ ، 5 ملغ أو 10 ملغ مضغوطات

تحذير: اضطرابات القلب والأوعية الدموية وسرطان الثدي والخرف المحتمل للعلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين:

اضطرابات القلب والأوعية الدموية والخرف المحتمل:

لا ينبغي استخدام العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين للوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية أو الخرف.

أبلغت مبادرة صحة المرأة (WHI) عن الإستروجين بالإضافة إلى دراسة بدائل البروجستين عن زيادة خطر الإصابة بخثار الأوردة العميقة (DVT) والانسداد الرئوي (PE) والسكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب (MI) لدى النساء بعد سن اليأس (من 50 إلى 79 عامًا) خلال 5.6 سنوات. من العلاج اليومي بالإستروجين المرتبط عن طريق الفم (CE) [0.625 ملغ] مع الميدروكسي بروجستيرون أسيتات (MPA) [2.5 ملغ] ، نسبة إلى الدواء الغفل.

أفادت دراسة ذاكرة مبادرة صحة المرأة (WHI Memory Study (WHIMS عن هرمون الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين الإضافي عن زيادة خطر الإصابة بالخرف المحتمل لدى النساء بعد سن اليأس بعمر 65 عامًا أو أكبر خلال 4 سنوات من العلاج باستخدام بالإستروجين المترافق يوميًا (0.625 ملغ) جنبًا إلى جنب مع الميدروكسي بروجستيرون أسيتات MPA)) (2.5 ملغ) ، نسبي للعلاج الغفل. من غير المعروف ما إذا كانت هذه النتيجة تنطبق على النساء الأصغر سنًا بعد سن اليأس.

سرطان الثدي:

أظهرت دراسة (WHI) الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي الغازي.

في حالة عدم وجود بيانات قابلة للمقارنة ، يجب افتراض أن هذه المخاطر متشابهة بالنسبة للجرعات الأخرى من CE و MPA ، والتركيبات الأخرى وأشكال جرعات الإستروجين والبروجستين.

يجب وصف البروجستين مع الإستروجين بأدنى جرعات فعالة ولأقصر مدة تتفق مع أهداف العلاج والمخاطر بالنسبة لكل امرأة

التركيب و السواغات:

كل مضغوطة تحتوي على ميدروكسي بروجسترون أسيتات 2.5 ملغ ، 5 ملغ أو 10 ملغ

السواغات: كالسيوم سيترات، نشاء الذرة، لاكتوز، زيت معدني، سوربيك أسيد، سكروز، تالك.

التأثير السريري للدواء:

الميدروكسي بروجستيرون أسيتات (MPA) الذي يتم تناوله عن طريق الفم أو بالحقن بالجرعات الموصى بها للنساء اللواتي لديهن إستروجين داخلي مناسب ، يحول التكاثر إلى بطانة الرحم الإفرازية. وقد لوحظت تأثيرات تنشيط الذكورة والابتناء ، ولكن يبدو أن العقار خالٍ من نشاط إستروجيني كبير. في حين أن ميدروكسي بروجستيرون أسيتات المعطى بالحقن يثبط إنتاج الجونادوتروبين ، والذي بدوره يمنع النضج الجريبي والإباضة ، تشير البيانات المتاحة إلى أن هذا لا يحدث عندما يتم إعطاء الجرعة الفموية الموصى بها كجرعات يومية وحيدة.

الحرائك الدوائية:

الامتصاص:

يتم امتصاص الميدروكسي بروجستيرون أسيتات بسرعة من الجهاز الهضمي، ويتم الوصول الى تركيزات الميدروكسي بروجستيرون أسيتات القصوى بين 2 إلى 4 ساعات بعد تناوله عن طريق الفم.

يؤدي تناول الميدروكسي بروجستيرون أسيتات مع الطعام إلى زيادة التوافر البيولوجي للميدروكسي بروجستيرون أسيتات. جرعة 10 ملغ من الميدروكسي بروجستيرون أسيتات ، تؤخذ مباشرة قبل أو بعد الوجبة ، يزيد التركيز الأعظمي لل الميدروكسي بروجستيرون أسيتات (50 إلى 70٪) و المساحة تحت المنحنى(18 إلى 33٪). لم يتغير عمر النصف من الميدروكسي بروجستيرون أسيتات بالطعام.

التوزع:

يرتبط الميدروكسي بروجستيرون أسيتات بنسبة 90٪ تقريبًا بالبروتين ، وبشكل أساسي بالألبومين ؛ لا يحدث ارتباط الميدروكسي بروجستيرون أسيتات مع الغلوبيولين الرابط للهرمون الجنسي.

الاستقلاب:

بعد الجرعات الفموية ، يتم استقلاب الميدروكسي بروجستيرون أسيتات على نطاق واسع في الكبد عن طريق اضافة جذر الهيدروكسيل ، مع الاقتران اللاحق و يطرح في البول.

الإطراح:

تفرز معظم مستقلبات الميدروكسي بروجستيرون أسيتات في البول على شكل مقترنات غلوكوريدية مع كميات قليلة فقط تفرز على شكل كبريتات.

الاستطبابات :

تستطب مضغوطات الجيستروميد أسيتات لعلاج انقطاع الطمث الثانوي ونزيف الرحم غير الطبيعي بسبب اختلال التوازن الهرموني في حالة عدم وجود أمراض عضوية ، مثل الأورام الليفية أو سرطان الرحم. يشار إليها أيضًا لاستخدامها في الوقاية من فرط تنسج بطانة الرحم لدى النساء غير المستأصلات بعد سن اليأس اللواتي يتلقين يوميًا مضغوطات من هرمون الإستروجين المقترن عن طريق الفم 0.625 ملغ.

مضادات الاستطباب:

يُمنع استخدام الجيستروميد لدى النساء المصابات بأي من الحالات التالية:

1)نزيف تناسلي غير طبيعي غير مشخص.

2)تاريخ معروف أو مشتبه به أو مصاب بسرطان الثدي.

3)الأورام المعروفة أو المشتبه بها المعتمدة على هرمون الإستروجين أو البروجسترون.

4)الخثار الوريدي العميق النشط ، الانسداد الرئوي النشط ، أو تاريخ من هذه الحالات

5)مرض الانصمام الخثاري الشرياني النشط (على سبيل المثال ، السكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب) ، أو تاريخ من هذه الحالات.

6)رد فعل تحسسي معروف أو وذمة وعائية لـ الميدروكسي بروجستيرون أسيتات.

7)الاعتلال أو المرض الكبدي المعروف.

8)الحمل المعروف أو المشتبه به.

التداخلات الدوائية:

يتم استقلاب الميدروكسي بروجستيرون أسيتات في المختبر بشكل أساسي عن طريق اضافة جذر الهيدروكسيل عبر CYP3A4. لم يتم إجراء دراسات محددة للتفاعل الدوائي مع الأدوية لتقييم الآثار السريرية مع محرضات أو مثبطات CYP3A4 على MPA. قد تؤثر محرضات و / أو مثبطات CYP3A4 على استقلاب الميدروكسي بروجستيرون أسيتات .

التحذيرات:

1. اضطرابات القلب والأوعية الدموية:

تم الإبلاغ عن زيادة خطر الإصابة بـ الانسداد الرئوي، خثار الاوردة العميقة ، السكتة الدماغية ، واحتشاء عضلة القلب مع العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين. في حالة حدوث أي من هذه الأحداث أو الاشتباه في حدوثها ، يجب إيقاف العلاج بالإستروجين والبروجستين على الفور.

يجب تدبير عوامل خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الشريانية (على سبيل المثال ، ارتفاع ضغط الدم ، داء السكري ، تعاطي التبغ ، فرط كوليسترول الدم ، السمنة) و / أو الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) (على سبيل المثال ، التاريخ الشخصي أو التاريخ العائلي من الانصمام الخثاري الوريدي ، ولسمنة ، والذئبة الحمامية الجهازية) بشكل مناسب.

أ. السكتة الدماغية:

تم الإبلاغ عن زيادة ملحوظة في خطر الإصابة بالسكتة الدماغية لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 50 و 79 عامًا اللائي يتلقين الإستروجين المرتبط (0.625 ملغ) بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات (2.5 ملغ) مقارنة بالنساء في نفس الفئة العمرية اللائي يتلقين العلاج الغفل (33 مقابل 25 لكل 10000 امرأة - سنة). تم إثبات الزيادة في المخاطر بعد السنة الأولى و استمرارها. في حالة حدوث سكتة دماغية أو الاشتباه في حدوثها ، يجب إيقاف العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين على الفور.

ب. مرض القلب التاجي:

في دراسة ,كان هناك خطر متزايد غير مهم إحصائيًا لإحداث مرض القلب التاجي المبلغ عنها لدى النساء اللواتي يتلقين يوميًا الإستروجين المرتبط (0.625 ملغ) بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات (2.5 ملغ) مقارنة بالنساء اللائي يتلقين العلاج الغفل (41 مقابل 34 لكل 10000 امرأة - سنة). تم إثبات زيادة في المخاطر النسبية في السنة الأولى ، وتم الإبلاغ عن اتجاه نحو تقليل المخاطر النسبية في السنوات من 2 إلى 5.

عند النساء بعد سن اليأس المصابات بأمراض القلب الموثقة (العدد = 2763 ، متوسط 66.7 سنة من العمر) ، في تجربة سريرية مضبوطة للوقاية الثانوية من أمراض القلب والأوعية الدموية (دراسة استبدال القلب والإستروجين / البروجستين [HERS]) ، العلاج باستخدام الإستروجين المرتبط يوميًا (0.625 ملغ) بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات (2.5) ملغ لم تظهر أي فائدة للقلب والأوعية الدموية. خلال متابعة متوسطها 4.1 سنوات ، لم يقلل العلاج بـ الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات من المعدل الإجمالي لأحداث أمراض القلب التاجية لدى النساء بعد سن اليأس المصابات بأمراض القلب التاجية. كان هناك عدد أكبر من أحداث أمراض الشرايين التاجية في المجموعة المعالجة بـ الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات مقارنة بمجموعة الدواء الغفل في العام الأول ، ولكن ليس خلال السنوات اللاحقة.

ج. الجلطات الدموية الوريدية:

في دراسة , تم الإبلاغ عن معدل إحصائي أكبر بمقدار ضعفين من الانصمام الخثاري الوريدي (بخثار الأوردة العميقة و الانسداد الرئوي) لدى النساء اللائي يتلقين الإستروجين المرتبط يوميًا (0.625 ملغ) بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات (2.5 ملغ) مقارنة بالنساء اللائي يتلقين العلاج الغفل (35 مقابل 17 لكل 10000 امرأة - سنة). كما تم إظهار زيادات ذات دلالة إحصائية في خطر الإصابة بجلطات الأوردة العميقة (26 مقابل 13 لكل 10000 امرأة - سنة) و الانسداد الرئوي (18 مقابل 8 لكل 10000 امرأة - سنة). تم إثبات الزيادة في مخاطر الانصمام الخثاري الوريدي خلال السنة الأولى واستمرارها. في حالة حدوث الانصمام الخثاري الوريدي أو الاشتباه في حدوثه ، يجب إيقاف العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين على الفور.

إذا كان ذلك ممكنًا ، يجب التوقف عن تناول هرمون الاستروجين بالإضافة إلى البروجستين قبل 4 إلى 6 أسابيع على الأقل من الجراحة من النوع المرتبط بزيادة خطر الإصابة بالجلطات الدموية ، أو خلال فترات عدم الحركة لفترات طويلة.

2. الأورام الخبيثة:

أ. سرطان الثدي:

أهم تجربة سريرية عشوائية توفر معلومات حول سرطان الثدي لدى مستخدمي الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين هي دراسة WHI عن الجرعات اليومية لـ الإستروجين المرتبط (0.625 ملغ) بالإضافة إلى إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات (2.5 ملغ). بعد متابعة متوسطة تبلغ 5.6 سنوات ، أبلغت دراسة الاستروجين والبروجستين عن زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي الغازي لدى النساء اللائي تناولن الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات يوميًا.

أفادت الدراسات القائمة على الملاحظة أيضًا عن زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي بسبب العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين ، وخطر أقل للعلاج بالاستروجين وحده ، بعد عدة سنوات من الاستخدام. زاد الخطر مع مدة الاستخدام ، ويبدو أنه عاد إلى خط الأساس على مدى حوالي 5 سنوات بعد التوقف عن العلاج (فقط الدراسات القائمة على الملاحظة لديها بيانات جوهرية عن المخاطر بعد التوقف). تشير الدراسات القائمة على الملاحظة أيضًا إلى أن خطر الإصابة بسرطان الثدي كان أكبر ، وأصبح واضحًا في وقت سابق ، مع العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين مقارنة بالعلاج بالاستروجين وحده. ومع ذلك ، لم تجد هذه الدراسات تباينًا كبيرًا في خطر الإصابة بسرطان الثدي بين مجموعات مختلفة من الإستروجين والبروجستين ، أو طرق الإعطاء.

تم الإبلاغ عن أن استخدام الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين يؤدي إلى زيادة في صور الثدي الشعاعية غير الطبيعية التي تتطلب مزيدًا من التقييم. يجب على جميع النساء إجراء فحوصات سنوية للثدي من قبل مقدم الرعاية الصحية وإجراء فحوصات شهرية للثدي. بالإضافة إلى ذلك ، يجب جدولة فحوصات التصوير الشعاعي للثدي بناءً على عمر المريض وعوامل الخطر ونتائج التصوير الشعاعي للثدي السابقة.

ب. سرطان بطانة الرحم:

تم الإبلاغ عن زيادة خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم مع العلاج بالإستروجين بالتزكية لدى النساء اللوتي يمتلكن رحماً. إن خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم المبلغ عنه بين مستخدمات الإستروجين بالتزكية أكبر بحوالي 2 إلى 12 مرة من غير المستخدمات ، ويبدو أنه يعتمد على مدة العلاج وعلى جرعة الإستروجين. تظهر معظم الدراسات عدم وجود مخاطر متزايدة كبيرة مرتبطة باستخدام هرمون الاستروجين لمدة تقل عن عام واحد. يظهر الخطر الأكبر مرتبطًا بالاستخدام المطول ، مع زيادة المخاطر من 15 إلى 24 ضعفًا لمدة 5 إلى 10 سنوات أو أكثر. وقد ثبت أن هذا الخطر يستمر لمدة 8 إلى 15 عامًا على الأقل بعد التوقف عن العلاج بالإستروجين.

من المهم المراقبة السريرية لجميع النساء اللائي يستخدمن الإستروجين بالإضافة إلى العلاج بالبروجستين. يجب اتخاذ تدابير تشخيصية كافية ، بما في ذلك أخذ عينات من بطانة الرحم عند الحاجة ، لاستبعاد الأورام الخبيثة في جميع حالات النزيف التناسلي غير الطبيعي المستمر أو المتكرر غير المشخص. لا يوجد دليل على أن استخدام هرمون الاستروجين الطبيعي يؤدي إلى صورة مخاطر لبطانة الرحم مختلفة عن هرمون الاستروجين الاصطناعي بجرعة استروجين مكافئة. ثبت أن إضافة البروجستين إلى العلاج بالإستروجين يقلل من خطر تضخم بطانة الرحم ، والذي قد يكون مقدمة لسرطان بطانة الرحم.

ج. سرطان المبيض:

أبلغت الدراسات أن الاستروجين بالإضافة إلى البروجستين يزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض زيادة غير مهمة ذات دلالة إحصائية. بعد متابعة متوسطها 5.6 سنوات ، كان الخطر النسبي لسرطان المبيض لـ الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات مقابل الدواء الغفل 1.58 (95 بالمائة 3.24-0.77 ، CI). ارتبط استخدام الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين والمنتجات التي تحتوي على الإستروجين فقط ، على وجه الخصوص لمدة 5 سنوات أو أكثر ، بزيادة خطر الإصابة بسرطان المبيض. ومع ذلك ، فإن مدة التعرض المرتبطة بزيادة المخاطر ليست متسقة في جميع الدراسات الوبائية وبعض التقارير لا يوجد ارتباط.

3.الخرف المحتمل:

بعد متابعة متوسطها 4 سنوات ، تم تشخيص 40 امرأة في مجموعة الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات و 21 امرأة في مجموعة الدواء الغفل بالخرف المحتمل. كان الخطر النسبي للخرف المحتمل لـ الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات مقابل الدواء الغفل 2.05 (95 بالمائة 3.48–1.21 ، CI). كان الخطر المطلق للإصابة بالخرف المحتمل لـ الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات مقابل الدواء الغفل45 مقابل 22 حالة لكل 10000 امرأة - سنة. من غير المعروف ما إذا كانت هذه النتائج تنطبق على النساء الأصغر سنًا بعد سن اليأس.

4.التشوهات البصرية:

توقف عن العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين في انتظار الفحص إذا كان هناك فقدان جزئي أو كلي مفاجئ للرؤية ، أو ظهور مفاجئ للجحو ، أو ازدواج الرؤية أو الصداع النصفي. إذا أظهر الفحص وجود وذمة حليمة العصب البصري أو آفات الأوعية الدموية في شبكية العين ، فيجب إيقاف العلاج بالإستروجين والبروجستين بشكل دائم.

الاحتياطات:

أ . عامة :

إضافة البروجستين عند عدم خضوع المرأة لعملية استئصال الرحم:

أبلغت دراسات إضافة البروجستين لمدة 10 أيام أو أكثر من دورة إعطاء الإستروجين ، أو يوميًا مع الإستروجين في نظام مستمر ، عن حدوث انخفاض في تضخم بطانة الرحم مما قد يحدثه العلاج بالإستروجين وحده. قد يكون تضخم بطانة الرحم مقدمة لسرطان بطانة الرحم.

ومع ذلك ، هناك مخاطر محتملة قد تترافق مع استخدام البروجستين مع هرمون الاستروجين مقارنة بأنظمة الاستروجين وحدها. وتشمل هذه زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي.

2. نزيف مهبلي غير متوقع:

في حالة حدوث نزيف مهبلي غير متوقع ، تيجب اتخاذ إجراءات تشخيصية مناسبة.

3. ارتفاع ضغط الدم:

يجب مراقبة ضغط الدم على فترات منتظمة مع العلاج بالإستروجين والبروجستين.

4. زيادة شحوم الدم:

في النساء المصابات بفرط شحوم الدم الموجود مسبقًا ، قد يترافق العلاج بالإستروجين والبروجستين مع ارتفاع الدهون الثلاثية في البلازما مما يؤدي إلى التهاب البنكرياس. ضع في اعتبارك التوقف عن العلاج في حالة حدوث التهاب البنكرياس.

5. الاعتلال الكبدي و / أو التاريخ السابق لليرقان الركودي:

قد يتم استقلاب الإستروجين بالإضافة إلى البروجستين بشكل سيئ عند النساء المصابات بخلل في وظائف الكبد. بالنسبة للنساء اللواتي لديهن تاريخ من اليرقان الركودي المرتبط باستخدام هرمون الاستروجين في الماضي أو مع الحمل ، يجب توخي الحذر ، وفي حالة التكرار ، يجب التوقف عن تناول الدواء.

6. احتباس السوائل:

قد يسبب البروجستين درجة معينة من احتباس السوائل. النساء اللواتي يعانين من حالات قد تتأثر بهذا العامل ، مثل الاعتلال القلبي أو الكلوي ، يستدعي الملاحظة الدقيقة عند وصف الإستروجين والبروجستين.

7. نقص كالسيوم الدم:

يجب استخدام العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين بحذر عند النساء المصابات بقصور الدريقات حيث قد يحدث نقص كالسيوم الدم المحفز بواسطة الإستروجين.

8. تفاقم الظروف الأخرى:

قد يسبب العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين في تفاقم الربو وداء السكري والصرع والصداع النصفي والبرفيريا والذئبة الحمامية الجهازية والأورام الوعائية الكبدية ويجب استخدامه بحذر عند النساء المصابات بهذه الحالات.

ب.التداخلات مع الفحوص المختبرية:

يمكن أن تتغير النتائج المختبرية التالية عند العلاج بالإستروجين بالإضافة إلى البروجستين:

تسارع زمن البروثرومبين , زمن الثرومبوبلاستين الجزئي , زمن تراكم الصفائح الدموية ؛ زيادة عدد الصفائح الدموية, زيادة العوامل II ، مستضد VII ، مستضد VIII ، نشاط تخثر VIII ، مركب XII ، X ، IX ، مركب VII-X ، مركب II-VII-X ، وثرومبوغلوبولين بيتا ؛ انخفاض مستويات مضادات العامل Xa و مضاد الثرومبين III ، وانخفاض نشاط مضاد الثرومبين III ؛ زيادة مستويات نشاط الفبرينوجين والفيبرينوجين ؛ زيادة نشاط ومستضد البلازمينوجين.

زيادة مستويات الغلوبيولين المرتبط بالغدة الدرقية (TBG) مما يؤدي إلى زيادة مستويات هرمون الغدة الدرقية الكلية الجائلة كما تم قياسها بواسطة اليود المرتبط بالبروتين (PBI) ، ومستويات T4 (بالعمود أو بالمقايسة المناعية الإشعاعية) أو مستويات T3 عن طريق المقايسة المناعية الإشعاعية ، وانخفض امتصاص راتنج T3 ، مما يعكس TBG المرتفع. تركيزات T4 و T3 الحرة لم تتغير. قد تتطلب النساء اللائي يخضعن للعلاج ببدائل الغدة الدرقية جرعات أعلى من هرمون الغدة الدرقية.

قد ترتفع بروتينات الربط الأخرى في مصل الدم ، على سبيل المثال ، الغلوبيولين المرتبط بالكورتيكوستيرويد (CBG) ، الغلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية (SHBG) مما يؤدي إلى زيادة الكورتيكوستيرويد الجائل والمنشطات الجنسية ، على التوالي. قد تنخفض تركيزات الهرمونات الحرة ، مثل التستوستيرون والإستراديول. يمكن زيادة بروتينات البلازما الأخرى (ركيزة أنجيوتنسين / الرينين ، ألفا 1-مضاد تريبسين ، سيرولوبلازمين).

زيادة تركيز (HDL) و (HDL2) في البلازما ، وانخفاض تركيز (LDL) ، وزيادة مستويات الدهون الثلاثية.

ضعف تحمل الغلوكوز.

د- التسرطن ، الطفرات ، ضعف الخصوبة:

السرطنة:

تبين أن إعطاء الميدروكسي بروجستيرون أسيتات في العضل على المدى الطويل ينتج أورام ثديية في كلاب البيجل. لم يكن هناك دليل على وجود تأثير مسرطن مرتبط بالإعطاء الفموي لميدروكسي بروجستيرون أسيتات للجرذان والفئران.

أظهر الإعطاء المستمر طويل الأمد للإستروجين بالإضافة إلى العلاج بالبروجستين زيادة خطر الإصابة بـ سرطان الثدي وسرطان المبيض.

السمية الجينية:

لم يكن الميدروكسي بروجستيرون أسيتات مطفرًا في المختبر أو في الجسم الحي.

الخصوبة:

الميدروكسي بروجستيرون أسيتات بجرعات عالية هو دواء مضاد للخصوبة ومن المتوقع أن تؤدي الجرعات العالية إلى إضعاف الخصوبة حتى توقف العلاج

الحمل:

لا ينبغي استخدام الجيستروميد أثناء الحمل.

قد تكون هناك مخاطر متزايدة للإحليل التحتي وتضخم البظر واندماج الشفوي عند الأطفال الذين تتعرض أمهاتهم لـ الجيستروميد خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. ومع ذلك ، لم يتم إنشاء ارتباط واضح بين هذه الشروط مع استخدام بالجيستروميد.

الأمهات المرضعات:

لا ينبغي استخدام الجيستروميد أثناء الإرضاع. تم تحديد كميات قابلة للاكتشاف من البروجستين في حليب الثدي للأمهات المرضعات اللاتي يتلقين البروجستين.

الاستخدام لدى الأطفال:

لا يستطب استخدام مضغوطات مالجيستروميد عند الأطفال. لم يتم إجراء دراسات سريرية على الأطفال.

الاستخدام لدى كبار السن:

لم تكن هناك أعداد كافية من النساء المسنات اللواتي شاركن في الدراسات السريرية باستخدام الجيستروميد وحده لتحديد ما إذا كان أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا يختلفون عن الأشخاص الأصغر سنًا في استجابتهم لـ الجيستروميد وحده.

الآثار الجانبية:

تم الإبلاغ عن ردود الفعل السلبية التالية عند النساء اللواتي يتناولن مضغوطات الجيستروميد ، دون علاج مشترك للإستروجين:

1. الجهاز البولي التناسلي:

نزيف الرحم غير الطبيعي (غير منتظم ، زيادة ، نقصان) ، تغير في تدفق الدورة الشهرية ، نزيف مفاجئ ، نزول دم ، انقطاع الحيض ، تغيرات في تآكل عنق الرحم وإفرازات عنق الرحم.

2. الأثداء:

تم الإبلاغ عن إيلام في الثدي أو ألم الثدي أو ثر اللبن.

3. القلب والأوعية الدموية:

تم الإبلاغ عن اضطرابات الانسداد الخثاري بما في ذلك التهاب الوريد الخثاري و الانصمام الرئوي.

4. الجهاز الهضمي:

الغثيان واليرقان الركودي.

5. الجلد:

حدثت تفاعلات حساسية تشمل: شرى وحكة ووذمة وطفح جلدي معمم. تم الإبلاغ عن حب الشباب والثعلبة والشعرانية.

6. العيون:

الآفات العصبية العينية ، مثل صمة الشبكية والتهاب العصب البصري.

7. الجهاز العصبي المركزي:

همود عقلي ، أرق ، نعاس ، دوار ، صداع ، عصبية.

8. متفرقات:

تفاعلات فرط الحساسية (على سبيل المثال ، التأق والتفاعلات التأقانية ، وذمة وعائية) ، والطفح الجلدي (حساسية) مع وبدون حكة ، وتغير في الوزن (زيادة أو نقصان) ، حمى ، وذمة / احتباس السوائل ، والتعب ، وانخفاض تحمل الغلوكوز.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

انقطاع الطمث الثانوي:

يمكن إعطاء مضغوطات الجيستروميد بجرعات 5 أو 10 ملغ يوميًا لمدة 5 إلى 10 أيام. الجرعة المحفزة لإحداث تحول إفرازي أمثل لبطانة الرحم التي تم تحضيرها بشكل كافٍ مع الاستروجين الداخلي أو الخارجي هي 10 ملغ من الجيستروميد يوميًا لمدة 10 أيام. في حالات انقطاع الطمث الثانوي ، يمكن بدء العلاج في أي وقت. يحدث نزيف انسحاب البروجستين عادةً في غضون ثلاثة إلى سبعة أيام بعد التوقف عن العلاج بـ الجيستروميد.

نزيف الرحم غير الطبيعي بسبب عدم التوازن الهرموني في غياب المرض العضوي:

بدءًا من اليوم السادس عشر أو الحادي والعشرين المحسوب من الدورة الشهرية ، يمكن إعطاء 5 أو 10 ملغ من الجيستروميد يوميًا لمدة 5 إلى 10 أيام. لإنتاج تحول إفرازي مثالي لبطانة الرحم التي تم تحضيرها بشكل كافٍ مع الاستروجين الداخلي أو الخارجي ، يُقترح 10 ملغ من الجيستروميد يوميًا لمدة 10 أيام تبدأ في اليوم السادس عشر من الدورة. يحدث نزيف انسحاب البروجستين عادة في غضون ثلاثة إلى سبعة أيام بعد التوقف عن العلاج بـ الجيستروميد. المرضى الذين لديهم تاريخ سابق من نوبات متكررة من نزيف الرحم غير الطبيعي قد يستفيدون من دورة الحيض المخطط لها مع الجيستروميد.

الحد من تضخم بطانة الرحم لدى النساء بعد سن اليأس اللائي يتلقين يوميًا 0.625 ملغ من هرمون الاستروجين المرتبط:

عندما يتم وصف هرمون الاستروجين لامرأة بعد سن اليأس لديها رحم ، يجب أيضًا البدء في تناول البروجستين لتقليل خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. المرأة التي ليس لديها رحم لا تحتاج إلى البروجستين. يجب أن يكون استخدام الإستروجين ، بمفرده أو مع البروجستين ، بأقل جرعة فعالة ولأقصر مدة تتفق مع أهداف العلاج ومخاطره بالنسبة للمرأة بشكل فردي. يجب إعادة تقييم المرضى بشكل دوري حسب الاقتضاء سريريًا (على سبيل المثال ، فترات من 3 إلى 6 أشهر) لتحديد ما إذا كان العلاج لا يزال ضروريًا. بالنسبة للنساء اللواتي لديهن رحم ، يجب اتخاذ تدابير تشخيصية مناسبة ، مثل أخذ عينة من بطانة الرحم ، عند الحاجة ، لاستبعاد الأورام الخبيثة في حالات النزيف المهبلي غير الطبيعي المستمر أو المتكرر غير المشخص.

يمكن إعطاء مضغوطات الجيستروميد بجرعات من 5 أو 10 ملغ يوميًا لمدة 12 إلى 14 يومًا متتاليًا في الشهر ، عند النساء بعد سن اليأس اللواتي يتلقين يوميًا 0.625 ملغ من الإستروجين المرتبط ، إما بدءًا من اليوم الأول من الدورة أو في اليوم السادس عشر من الدورة.

يجب أن يبدأ المرضى بأقل جرعة.

لم يتم تحديد أقل جرعة فعالة من الجيستروميد.

فرط الجرعة:

قد تسبب الجرعات الزائدة من الإستروجين بالإضافة إلى العلاج بالبروجستين الغثيان والقيء ، ألم الثدي ، الدوخة ، آلام البطن ، النعاس / التعب ، وقد يحدث نزيف انسحاب عند النساء. يشمل علاج الجرعة الزائدة ايقاف الإستروجين المرتبط بالإضافة إلى ميدروكسي بروجستيرون أسيتات مع تقديم رعاية مناسبة للأعراض.

شروط الحفظ: يخزن بدرجة حرارة أقل من 25° م.

التعبئة: شريطين من البليستر PVC-Alu تحتوي كل منها على 10 مضغوطات معبأة ضمن عبوة كرتونية.

إن هذا دواء

- **الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.**
- **الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.**
- **اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.**
- **لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.**
- **لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.**

لا تترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال

(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج: IDM الدولية للدواء - حلب - سوريا

ISO 9001 ISO 14001 ISO 45001

U0424-LFH-Gestro/rev02

Gestromed Tablets

Medroxyprogesterone acetate (MPA)
2.5 mg, 5 mg or 10 mg tablets

WARNING: Cardiovascular disorders, breast cancer and probable dementia for estrogen plus progestin therapy:
Cardiovascular Disorders and Probable Dementia:
Estrogen plus progestin therapy should not be used for the prevention of cardiovascular disease or dementia.
The Women's Health Initiative (WHI) estrogen plus progestin sub study reported an increased risk of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), stroke and myocardial infarction (MI) in postmenopausal women (50 to 79 years of age) during 5.6 years of treatment with daily oral conjugated estrogens (CE) [0.625 mg] combined with medroxyprogesterone acetate (MPA) [2.5 mg], relative to placebo.
The WHI Memory Study (WHIMS) estrogen plus progestin ancillary study reported an increased risk of developing probable dementia in postmenopausal women 65 years of age or older during 4 years of treatment with daily CE (0.625 mg) combined with MPA (2.5 mg), relative to placebo. It is unknown whether this finding applies to younger postmenopausal women.
Breast Cancer:
The WHI estrogen plus progestin sub study demonstrated an increased risk of invasive breast cancer.
In the absence of comparable data, these risks should be assumed to be similar for other doses of CE and MPA, and other combinations and dosage forms of estrogens and progestins.
Progestins with estrogens should be prescribed at the lowest effective doses and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman.

Composition and excipients:
Each tablet contains Medroxyprogesterone acetate 2.5 mg, 5 mg or 10 mg.
Excipients: Calcium citrate, corn starch, lactose, mineral oil, sorbic acid, sucrose, talc.

CLINICAL PHARMACOLOGY:
Medroxyprogesterone acetate (MPA) administered orally or parenterally in the recommended doses to women with adequate endogenous estrogen, transforms proliferative into secretory endometrium. Androgenic and anabolic effects have been noted, but the drug is apparently devoid of significant estrogenic activity. While parenterally administered MPA inhibits gonadotropin production, which in turn prevents follicular maturation and ovulation, available data indicate that this does not occur when the usually recommended oral dosage is given as single daily doses.

Pharmacokinetics:
Absorption:
MPA is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, and maximum MPA concentrations are obtained between 2 to 4 hours after oral administration.
Administration of MEDROXYPROGESTERONE ACETATE with food increases the bioavailability of MPA. A 10 mg dose of MEDROXYPROGESTERONE ACETATE, taken immediately before or after a meal, increased MPA C (50 to 70%) and AUC (18 to 33%). The half-life of MPA was not changed with food.
Distribution:
MPA is approximately 90% protein bound, primarily to albumin; no MPA binding occurs with sex hormone binding globulin.
Metabolism:
Following oral dosing, MPA is extensively metabolized in the liver via hydroxylation, with subsequent conjugation and elimination in the urine.
Excretion:
Most MPA metabolites are excreted in the urine as glucuronide conjugates with only minor amounts excreted as sulfates.

INDICATIONS:
Gestromed tablets are indicated for the treatment of secondary amenorrhea and abnormal uterine bleeding due to hormonal imbalance in the absence of organic pathology, such as fibroids or uterine cancer. They are also indicated for use in the prevention of endometrial hyperplasia in non hysterectomized postmenopausal women who are receiving daily oral conjugated estrogens 0.625 mg tablets

CONTRAINDICATIONS:
Gestromed is contraindicated in women with any of the following conditions:
1)Undiagnosed abnormal genital bleeding.
2)Known, suspected, or history of breast cancer.
3)Known or suspected estrogen- or progesterone-dependent neoplasia.
4)Active DVT, PE, or a history of these conditions
5)Active arterial thromboembolic disease (for example, stroke and MI), or a history of these conditions.
6)Known anaphylactic reaction or angioedema to MEDROXYPROGESTERONE ACETATE.
7)Known liver impairment or disease.
8)Known or suspected pregnancy.

Drug Interactions:
Medroxyprogesterone acetate (MPA) is metabolized in-vitro primarily by hydroxylation via the CYP3A4. Specific drug-drug interaction studies evaluating the clinical effects with CYP3A4 inducers or inhibitors on MPA have not been conducted. Inducers and/or inhibitors of CYP3A4 may affect the metabolism of MPA.

WARNINGS:
1. Cardiovascular Disorders:
An increased risk of PE, DVT, stroke, and MI has been reported with estrogen plus progestin therapy. Should any of these events occur or be suspected, estrogen plus progestin therapy should be discontinued immediately.
Risk factors for arterial vascular disease (for example, hypertension, diabetes mellitus, tobacco use, hypercholesterolemia, and obesity) and/or venous thromboembolism (VTE) (for example, personal history or family history of VTE, obesity, and systemic lupus erythematosus) should be managed appropriately.
a. Stroke:
a statistically significant increased risk of stroke was reported in women 50 to 79 years of age receiving CE (0.625 mg) plus MPA (2.5 mg) compared to women in the same age group receiving placebo (33 versus 25 per 10,000 women-years).
The increase in risk was demonstrated after the first year and persisted. Should a stroke occur or be suspected, estrogen plus progestin therapy should be discontinued immediately.
b. coronary heart disease:
In the WHI estrogen plus progestin sub study, there was a statistically non-significant increased risk of CHD events reported in women receiving daily CE (0.625 mg) plus MPA (2.5 mg) compared to women receiving placebo (41 versus 34 per 10,000 women-years). An increase in relative risk was demonstrated in year 1, and a trend toward decreasing relative risk was reported in years 2 through 5.
In postmenopausal women with documented heart disease (n = 2,763, average 66.7 years of age), in a controlled clinical trial of secondary prevention of cardiovascular disease (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study [HERS]), treatment with daily CE (0.625 mg) plus MPA(2.5mg) demonstrated no cardiovascular benefit. During an average follow-up of 4.1 years, treatment with CE plus MPA did not reduce the overall rate of CHD events in postmenopausal women with established coronary heart disease. There were more CHD events in the CE plus MPA-treated group than in the placebo group in year 1, but not during the subsequent years.
c. Venous Thromboembolism:
In the WHI estrogen plus progestin sub study, a statistically significant 2-fold greater rate of VTE (DVT and PE) was reported in women receiving daily CE (0.625 mg) plus MPA (2.5 mg) compared to women receiving placebo (35 versus 17 per 10,000 women-years). Statistically significant increases in risk for both DVT (26 versus 13 per 10,000 women-years) and PE (18 versus 8 per 10,000 women-years) were also demonstrated. The increase in VTE risk was demonstrated during the first year and persisted.
Should a VTE occur or be suspected, estrogen plus progestin therapy should be discontinued immediately.
If feasible, estrogens plus progestins should be discontinued at least 4 to 6 weeks before surgery of the type associated with an increased risk of thromboembolism, or during periods of prolonged immobilization.
2. Malignant Neoplasms:
a. Breast Cancer:
The most important randomized clinical trial providing information about breast cancer in estrogen plus progestin users is the WHI sub study of daily CE (0.625 mg) plus MPA (2.5 mg). After a mean follow-up of 5.6 years, the estrogen plus progestin sub study reported an increased risk of invasive breast cancer in women who took daily CE plus MPA.
Observational studies have also reported an increased risk of breast cancer for estrogen plus progestin therapy, and a smaller risk for estrogen-alone therapy, after several years of use. The risk increased with duration of use, and appeared to return to baseline over about 5 years after stopping treatment (only the observational studies have substantial data on risk after stopping). Observational studies also suggest that the risk of breast cancer was greater, and became apparent earlier, with estrogen plus progestin therapy as compared to estrogen-alone therapy. However, these studies have not found significant variation in the risk of breast cancer among different estrogen plus progestin combinations, or routes of administration.
The use of estrogen plus progestin has been reported to result in an increase in abnormal mammograms requiring further evaluation. All women should receive yearly breast examinations by a healthcare provider and perform monthly breast self-examinations. In addition, mammography examinations should be scheduled based on patient age, risk factors, and prior mammogram results.
b. Endometrial Cancer:
An increased risk of endometrial cancer has been reported with the use of unopposed estrogen therapy in women with a uterus. The reported endometrial cancer risk among unopposed estrogen users is about 2 to 12 times greater than in non-users, and appears dependent on duration of treatment and on estrogen dose. Most studies show no significant increased risk associated with the use of estrogens for less than 1 year. The greatest risk appears associated with prolonged use, with increased risks of 15- to 24-fold for 5 to 10 years or more. This risk has been shown to persist for at least 8 to 15 years after estrogen therapy is discontinued.
Clinical surveillance of all women using estrogen plus progestin therapy is important. Adequate diagnostic measures, including endometrial sampling when indicated, should be undertaken to rule out malignancy in all cases of undiagnosed persistent or recurring abnormal genital bleeding. There is no evidence that the use of natural estrogens results in a different endometrial risk profile than synthetic estrogens of equivalent estrogen dose. Adding a progestin to estrogen therapy has been shown to reduce the risk of endometrial hyperplasia, which may be a precursor to endometrial cancer.
c. Ovarian Cancer
The WHI estrogen plus progestin sub study reported a statistically non-significant increased risk of ovarian cancer. After an average follow-up of5.6 years, the relative risk for ovarian cancer for CE plus MPA versus placebo was 1.58 (95 percent CI, 0.77–3.24). The absolute risk for CE plus MPA was 4 versus 3 cases per 10,000 women-years. In some epidemiologic studies, the use of estrogen plus progestin and estrogen-only products, in particular for 5 or more years, has been associated with increased risk of ovarian cancer. However, the duration of exposure associated with increased risk is not consistent across all epidemiologic studies and some report no association.
3. Probable Dementia:
After an average follow-up of 4 years, 40 women in the CE plus MPA group and 21 women in the placebo group were diagnosed with probable dementia. The relative risk of probable dementia for CE plus MPA versus placebo was 2.05 (95 percent CI, 1.21–3.48). The absolute risk of probable dementia for CE plus MPA versus placebo was 45 versus 22 cases per 10,000 women-years. It is unknown whether these findings apply to younger postmenopausal women.
4. Visual Abnormalities:
Discontinue estrogen plus progestin therapy pending examination if there is sudden partial or complete loss of vision, or a sudden onset of proptosis, diplopia or migraine. If examination reveals papilledema or retinal vascular lesions, estrogen plus progestin therapy should be permanently discontinued.

PRECAUTIONS:
A. General:
1. Addition of a progestin when a woman has not had a hysterectomy:
Studies of the addition of a progestin for 10 or more days of a cycle of estrogen administration, or daily with estrogen in a continuous regimen, have reported a lowered incidence of endometrial hyperplasia than would be induced by estrogen treatment alone. Endometrial hyperplasia maybe a precursor to endometrial cancer.
There are, however, possible risks that may be associated with the use of progestins with estrogens compared to estrogen-alone regimens. These include an increased risk of breast cancer.
2. Unexpected abnormal vaginal bleeding:
In cases of unexpected abnormal vaginal bleeding, adequate diagnostic measures are indicated.
3. Elevated blood pressure:
Blood pressure should be monitored at regular intervals with estrogen plus progestin therapy.
4. Hypertriglyceridemia:
In women with pre-existing hypertriglyceridemia, estrogen plus progestin therapy may be associated with elevations of plasma triglycerides leading to pancreatitis. Consider discontinuation of treatment if pancreatitis occurs.
5. Hepatic Impairment and/or past history of cholestatic jaundice:
Estrogens plus progestins may be poorly metabolized in women with impaired liver function. For women with a history of cholestatic jaundice associated with past estrogen use or with pregnancy, caution should be exercised, and in the case of recurrence, medication should be discontinued.
6. Fluid Retention:
Progestins may cause some degree of fluid retention. Women who have conditions which might be influenced by this factor, such as cardiac or renal impairment, warrant careful observation when estrogen plus progestin are prescribed.
7. Hypocalcemia
Estrogen plus progestin therapy should be used with caution in women with hypoparathyroidism as estrogen-induced hypocalcemia may occur.
8. Exacerbation of other conditions:
Estrogen plus progestin therapy may cause an exacerbation of asthma, diabetes mellitus, epilepsy, migraine, porphyria, systemic lupus erythematosus, and hepatic hemangiomas and should be used with caution in women with these conditions.
B. Drug-Laboratory Test Interactions:
The following laboratory results may be altered by the use of estrogen plus progestin therapy:
Accelerated prothrombin time, partial thromboplastin time, and platelet aggregation time; increased platelet count; increased factors II, VI antigen, VIII antigen, VIII coagulant activity, IX, X, XII, VII-X complex, II-VII-X complex, and beta-thromboglobulin; decreased levels of anti-factor Xa and antithrombin III; decreased antithrombin III activity; increased levels of fibrinogen and fibrinogen activity; increased plasminogen antigen and activity.
Increased thyroid-binding globulin (TBG) levels leading to increased circulating total thyroid hormone levels as measured by protein-bound iodine (PBI), T4 levels (by column or by radioimmunoassay) or T3 levels by radioimmunoassay, T3 resin uptake is decreased, reflecting the elevated TBG. Free T4 and free T3 concentrations are unaltered. Women on thyroid replacement therapy may require higher doses of thyroid hormone.
Other binding proteins may be elevated in serum, for example, corticosteroid binding globulin (CBG), sex hormone binding globulin (SHBG) leading to increased circulating corticosteroid and sex steroids, respectively. Free hormone concentrations, such as testosterone and estradiol, may be decreased. Other plasma proteins may be increased (angiotensinogen/renin substrate, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin).
Increased plasma high-density lipoprotein (HDL) and HDL2 cholesterol subfraction concentrations, reduced low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration, increased triglycerides levels.
Impaired glucose tolerance.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:
Carcinogenicity:
Long-term intramuscular administration of medroxyprogesterone acetate has been shown to produce mammary tumors in beagle dogs. There was no evidence of a carcinogenic effect associated with the oral administration of medroxyprogesterone acetate to rats and mice.
Long-term continuous administration of estrogen plus progestin therapy has shown an increased risk of breast cancer and ovarian cancer.
Genotoxicity:
Medroxyprogesterone acetate was not mutagenic in vitro or in vivo genetic toxicity assays.
Fertility:
Medroxyprogesterone acetate at high doses is an antifertility drug and high doses would be expected to impair fertility until the cessation of treatment.

Pregnancy:
Gestromed should not be used during pregnancy.
There may be increased risks for hypospadias, clitoral enlargement and labial fusion in children whose mothers are exposed to Gestromed during the first trimester of pregnancy. However, a clear association between these conditions with use of Gestromed has not been established.

Nursing Mothers:
Gestromed should not be used during lactation. Detectable amounts of progestin have been identified in the breast milk of nursing mothers receiving progestins.

Pediatric Use:
Gestromed tablets are not indicated in children. Clinical studies have not been conducted in the pediatric population.

Geriatric Use:
There have not been sufficient numbers of geriatric women involved in clinical studies utilizing Gestromed alone to determine whether those over 65 years of age differ from younger subjects in their response to Gestromed alone.

ADVERSE REACTIONS:
The following adverse reactions have been reported in women taking Gestromed tablets, without concomitant estrogens treatment:
1. Genitourinary system
Abnormal uterine bleeding (irregular, increase, decrease), change in menstrual flow, breakthrough bleeding, spotting, amenorrhea, changes in cervical erosion and cervical secretions.
2. Breasts
Breast tenderness, mastodynia or galactorrhea has been reported.
3. Cardiovascular
Thromboembolic disorders including thrombophlebitis and pulmonary embolism have been reported.
4. Gastrointestinal
Nausea, cholestatic jaundice.
5. Skin
Sensitivity reactions consisting of urticaria, pruritus, edema and generalized rash have occurred. Acne, alopecia and hirsutism have been reported.
6. Eyes
Neuro-ocular lesions, for example, retinal thrombosis, and optic neuritis.
7. Central nervous system
Mental depression, insomnia, somnolence, dizziness, headache, nervousness.
8. Miscellaneous
Hypersensitivity reactions (for example, anaphylaxis and anaphylactoid reactions, angioedema), rash (allergic) with and without pruritus, change in weight (increase or decrease), pyrexia, edema/fluid retention, fatigue, decreased glucose tolerance.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
Secondary Amenorrhea:
Gestromed tablets may be given in dosages of 5 or 10 mg daily for 5 to 10 days. A dose for inducing an optimum secretory transformation of an endometrium that has been adequately primed with either endogenous or exogenous estrogen is 10 mg of Gestromed daily for 10 days. In cases of secondary amenorrhea, therapy may be started at any time. Progestin withdrawal bleeding usually occurs within three to seven days after discontinuing Gestromed therapy.
Abnormal Uterine Bleeding Due to Hormonal Imbalance in the Absence of Organic Pathology:
Beginning on the calculated 16th or 21st day of the menstrual cycle, 5 or 10 mg of Gestromed may be given daily for 5 to 10 days. To produce an optimum secretory transformation of an endometrium that has been adequately primed with either endogenous or exogenous estrogen, 10 mg of Gestromed daily for 10 days beginning on the 16th day of the cycle is suggested. Progestin withdrawal bleeding usually occurs within three to seven days after discontinuing therapy with Gestromed. Patients with a past history of recurrent episodes of abnormal uterine bleeding may benefit from planned menstrual cycling with Gestromed.
Reduction of Endometrial Hyperplasia in Postmenopausal Women Receiving Daily 0.625 mg Conjugated Estrogens:
When estrogen is prescribed for a postmenopausal woman with a uterus, a progestin should also be initiated to reduce the risk of endometrial cancer. A woman without a uterus does not need progestin. Use of estrogen, alone or in combination with a progestin, should be with the lowest effective dose and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman. Patients should be re-evaluated periodically as clinically appropriate (for example, 3-to-6-month intervals) to determine if treatment is still necessary. Forewomen who have a uterus, adequate diagnostic measures, such as endometrial sampling, when indicated, should be undertaken to rule out malignancy in cases of undiagnosed persistent or recurring abnormal vaginal bleeding.
Gestromed tablets may be given in dosages of 5 or 10 mg daily for 12 to 14 consecutive days per month, in postmenopausal women receiving daily 0.625 mg conjugated estrogens, either beginning on the 1st day of the cycle or the 16th day of the cycle. Patients should be started at the lowest dose.
The lowest effective dose of Gestromed has not been determined.

OVERDOSAGE:
Overdosage of estrogen plus progestin therapy may cause nausea and vomiting, breast tenderness, dizziness, abdominal pain, drowsiness/fatigue and withdrawal bleeding may occur in women. Treatment of overdose consists of discontinuation of CE plus MPA together with institution of appropriate symptomatic care.
Storage conditions: Store below 25º C.
Packaging: Two PVC-Alu blisters each contain 10 tablets packed in a cardboard box.

THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Produced by: IDM International Drug Manufacturig - Aleppo - Syria

U0424-LFH-Gestro/rev01