

# הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 11.7.2012

שם תכשיר באנגלית: Progyluton

מספר רישום: 032 90 22502 00

שם בעל הרישום: באייר ישראל בע"מ

השינויים בעלון מסומנים על רקע צהוב

בעלון לרופא

פרטים על השינויים המבוקש/ים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
	<p><b>ESTROGENS INCREASE THE RISK OF ENDOMETRIAL CANCER</b></p> <p>Close clinical surveillance of all women taking estrogens 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 vaginal 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.</p> <p><b>CARDIOVASCULAR AND OTHER RISKS</b></p> <p>Estrogens with or without progestins should not be used for the prevention of cardiovascular disease.</p> <p>The Women's Health Initiative (WHI) reported increased risks of myocardial infarction, stroke, invasive breast cancer, pulmonary emboli, and deep vein thrombosis in postmenopausal women during 5 years of treatment with conjugated equine estrogens (0.625 mg) combined with medroxyprogesterone acetate (2.5 mg) relative to placebo (see <b>CLINICAL PHARMACOLOGY, Clinical Studies</b>). Other doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate, and other combinations of estrogens and progestins were not studied in the WHI and, in the absence of comparable data, these risks should be assumed to be similar. Because of these risks, estrogens with or without progestins should be prescribed at the lowest effective doses and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman.</p>	
Two phase preparation for climacteric and cycle disturbances.	<p>Two phase preparation for climacteric and cycle disturbances.</p> <p>Pre- and postmenopausal symptoms (perimenopausal syndrome); primary and secondary amenorrhoea; irregularities of the menstrual cycle; deficiency symptoms after oophorectomy or radiological castration for non-carcinomatous diseases.</p>	Indication

<p>Progyluton is a cyclic HRT product. One tablet is to be taken orally once a day for 21 days, followed by a 7 day tablet free interval. Therefore each new pack is started after a 28 day cycle. The white tablets should be taken from days 1 to 11 followed by the brown tablets from days 12 to 21. It is recommended that the tablets are taken at the same time every day</p> <p>For initiation and continuation of treatment of peri- and post-menopausal symptoms the lowest effective dose for the shortest duration (see also Section 4.4) should be used.</p> <p>For women still having periods, the first tablet should be taken on the 5th day of their menstrual period. If menstruation has stopped, or is infrequent or sporadic, then the first tablet can be taken any time</p> <p>If the patient is being transferred from a continuous HRT product, the patient may start Progyluton on any convenient day. For those transferring from a cyclic or sequential product, Progyluton should be started following completion of the previous regimen</p> <p>If a tablet is missed, it should be taken as soon as possible, unless it is more than 12 hours late. In this case the missed tablet should be left in the pack and the next tablet taken at the right time. Missing a dose may result in breakthrough bleeding or spotting</p> <p>Unless there is a previous diagnosis of endometriosis, it is not recommended that progestagen-containing HRT be given to hysterectomised women</p> <p><b>Children and adolescents</b> Progyluton is not indicated for use in children and adolescents</p> <p><b>Geriatric patients</b> There are no data suggesting a need for dosage adjustment in women aged 65 years or older (see section 4.4 Special warnings and precautions for use)</p> <p><b>Patients with hepatic impairment</b> Progyluton has not been specifically studied in patients with hepatic impairment. (see 4.3 Contraindications)</p> <p><b>Patients with renal impairment</b> Progyluton has not been specifically studied in renally impaired patients. Available data do not suggest a need for dosage adjustment in this patient population.</p>	<p>If the patient is still menstruating, treatment should begin on the 5th day of the cycle (1st day of menstrual bleeding = 1st day of the cycle).</p> <p>Patients with amenorrhea or very infrequent periods or who are postmenopausal may start at any time, provided pregnancy has been excluded (see section 4.6 Pregnancy and lactation).</p> <p><u>Dosage</u> One white tablet is taken daily for the first 11 days, followed by one light brown tablet daily for 10 days. Following the 21 days of tablet-taking there will be a tablet-free interval of 7 days.</p> <p><u>Administration</u> Each pack covers 21 days of treatment. A new pack of Progyluton should be started after the 7-day tablet-free interval on the same day of the week as the previous one. The tablets are to be swallowed whole with some liquid.</p> <p>It does not matter at what time of the day the patient takes her tablet, but once she has selected a particular time, she should keep to it every day. If she forgets to take a tablet at the usual time she may take it within the following 12 to 24 hours. If the treatment is discontinued for longer, irregular bleeding may occur.</p> <p>Bleeding usually occurs during the tablet-free interval of 7 days a few days after the last tablet was taken.</p>	<p><b>Posology and method of administration</b></p>
<p>Pregnancy and lactation Undiagnosed vaginal bleeding Known, past or suspected cancer of the breast Known or suspected oestrogen-dependent</p>	<p>Pregnancy and lactation Undiagnosed vaginal bleeding Known or suspected cancer of the breast Known or suspected premalignant conditions or</p>	<p><b>Contraindications</b></p>

<p>malignant tumours (e.g. endometrial cancer)</p> <p>Untreated endometrial hyperplasia</p> <p>Active or recent arterial thromboembolic disease (e.g. angina, myocardial infarction)</p> <p>Previous or current venous thromboembolism (deep venous thrombosis, pulmonary embolism)</p> <p>Known thrombophilic disorders (e.g. protein C, protein S, or antithrombin deficiency, see section 4.4)</p> <p>Known hypersensitivity to any of the components of Progyluton</p> <p>Acute liver disease or a history of liver disease unless liver function tests have returned to normal</p> <p><b>Porphyria</b></p>	<p>malignancies, if sex steroid-influenced</p> <p>Presence or history of liver tumors (benign or malignant)</p> <p>Severe hepatic disease</p> <p>Acute arterial thromboembolism (e.g. myocardial infarction, stroke)</p> <p>Active deep venous thrombosis, thromboembolic disorders, or a documented history of these conditions</p> <p>Severe hypertriglyceridemia</p> <p>Known hypersensitivity to any of the components of Progyluton</p> <p>Active or recent (e.g. within past years) thromboembolic processes (e.g. stroke, myocardial infarction)</p> <p>acute liver disease or a history of liver disease unless liver function tests have returned to normal</p>	
<p>For the treatment of postmenopausal symptoms, HRT should only be initiated for symptoms that adversely affect quality of life. In all cases, a careful appraisal of the risks and benefits should be undertaken at least annually and HRT should only be continued as long as the benefit outweighs the risk.</p> <p>Evidence regarding the risks associated with HRT in the treatment of premature menopause is limited.</p> <p>Due to the low level of absolute risk in younger women, however, the balance of benefits and risks for these women may be more favourable than in older women.</p> <p><b>Medical Examination/Follow-up</b></p> <p>Before initiating or reinstituting HRT, a complete personal and family medical history should be taken. Physical examination (including pelvic and breast) should be guided by this and by the contraindications (section 4.3) and warnings for use (section 4.4). During treatment periodic check-ups are recommended of a frequency and nature adapted to the individual woman. Women should be advised what changes in their breasts should be reported to their doctor or nurse (see 'breast cancer' below). Investigations, including appropriate imaging tools, e.g.mammography, should be carried out in accordance with currently accepted screening practices, modified to the clinical needs of the individual.</p> <p>Before starting treatment, pregnancy should be excluded. If withdrawal bleeding fails to occur at about 28-day intervals, the possibility of pregnancy should be considered in perimenopausal women.</p> <p>The patient may experience blood loss after completing each pack.</p> <p><b>Conditions that need supervision</b></p> <p>If any of the following conditions are present, have occurred previously, and/or have been aggravated during pregnancy or previous hormone treatment, the patient should be closely monitored. It should be taken into account that these conditions may recur or may be aggravated</p>	<p>Progyluton cannot be used as a contraceptive. Where applicable, contraception should be practised with non-hormonal methods (with the exception of the rhythm and temperature methods). If there is a chance that pregnancy has occurred, tablet-taking must be interrupted until it has been ruled out (see section Pregnancy and lactation).</p> <p>Before initiating therapy, all conditions/risk factors mentioned below should be considered when determining the individual benefit/risk of treatment for the patient.</p> <p>During HRT use, <b>therapy should be discontinued immediately</b> in case a contraindication is discovered, as well as in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrainous or frequent and unusually severe headaches that occur for the first time or other symptoms that are possible prodroma of cerebrovascular occlusion.</li> <li>- Recurrence of cholestatic jaundice or cholestatic pruritus which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids.</li> <li>- Symptoms of a thrombotic event or suspicion thereof.</li> </ul> <p>In the event of new onset or deterioration of the following conditions or risk factors, the individual benefit/risk analysis should be re-done, taking into consideration the possible necessity of discontinuing therapy.</p> <p><b><u>Venous thromboembolism</u></b></p> <p>Both randomized-controlled and epidemiological studies have suggested an increased relative risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Benefit/Risk/<del>benefit</del> should therefore be carefully weighed in consultation with the patient when prescribing HRT to women with a risk factor for VTE.</p> <p>Generally recognized risk factors for VTE include a personal history, a family history (the occurrence of VTE in a direct relative at a relatively early age may indicate genetic disposition) and severe obesity. The risk of VTE also increases with age.</p>	<p><b>Special warnings and special precautions for use</b></p>

<p>during treatment with Progyluton, in particular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leiomyoma (uterine fibroids) or endometriosis</li> <li>risk factors for thromboembolic disorders (see below)</li> <li>risk factors for oestrogen dependent tumours, e.g.</li> <li>1<sup>st</sup> degree heredity for breast cancer</li> <li>hypertension</li> <li>liver disorders (e.g. liver adenoma)</li> <li>diabetes mellitus with or without vascular involvement</li> <li>cholelithiasis</li> <li>migraine or severe headache</li> <li>systemic lupus erythematosus</li> <li>area minor</li> <li>a history of endometrial hyperplasia (see below)</li> <li>epilepsy</li> <li>asthma</li> <li>otosclerosis</li> <li>editary angioedema</li> </ul> <p>Close medical supervision (including periodic measurement of prolactin levels) is necessary if the patient suffers from prolactinoma.</p> <p><b>Reasons for immediate withdrawal of therapy</b></p> <p>Therapy should be discontinued in case a contra-indication is discovered and in the following situations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>significant increase in blood pressure</li> <li>pregnancy</li> <li>decrease or deterioration in liver function.</li> <li>severe and persistent headaches occur for the first time</li> </ul> <p><b>Endometrial Hyperplasia</b></p> <p>In women with an intact uterus the risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is increased when oestrogens are administered alone for prolonged periods. The reported increase in endometrial cancer risk among oestrogen-only users varies from 2-to 12-fold greater compared with non-users, depending on the duration of treatment and oestrogen dose (see section 4.8). After stopping treatment risk may remain elevated for at least 10 years.</p> <p>The addition of a progestagen for 10 days per cycle in non-hysterectomised women reduces, but does not eliminate, this risk.</p> <p>Breakthrough bleeding and spotting may occur during the first few months of treatment, but if this occurs after some time on therapy, or continues after treatment has been discontinued, the reason should be investigated. This may include an endometrial biopsy to exclude endometrial malignancy.</p> <p><b>Breast Cancer</b></p> <p>The overall evidence suggests an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen and possibly also oestrogen-only HRT, that is dependent on the duration of taking HRT.</p> <p>Combined oestrogen-progestagen therapy</p> <p>The randomised placebo-controlled trial the (Women's Health Initiative study), and</p>	<p>There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.</p> <p>The risk of VTE may be temporarily increased with prolonged immobilization, major elective or post-traumatic surgery, or major trauma. Depending on the nature of the event and the duration of the immobilization, consideration should be given to a temporary discontinuation of HRT.</p> <p><u>Arterial thromboembolism</u></p> <p>Two large clinical trials with continuous combined conjugated estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA) showed a possible increased risk of coronary heart disease (CHD) in the first year of use and no benefit thereafter. One large clinical trial with CEE alone showed a potential reduction of CHD rates in women aged 50-59 and no overall benefit in the total study population. As a secondary outcome, in two large clinical trials with CEE alone or combined with MPA a 30-40% increased risk of stroke was found. It is uncertain whether these findings also extend to other HRT products or non-oral routes of administration.</p> <p><u>Gallbladder disease</u></p> <p>Estrogens are known to increase the lithogenicity of the bile. Some women are predisposed to gallbladder disease during estrogen therapy.</p> <p><u>Dementia</u></p> <p>There is limited evidence from clinical studies with CEE-containing preparations that hormonal treatment may increase the risk of probable dementia if initiated in women aged 65 or older. The risk may be decreased if treatment is initiated in the early menopause, as observed in other studies. It is unknown whether these findings also extend to other HRT products.</p> <p><u>Tumors</u></p> <p><u>Endometrial cancer</u></p> <p>Prolonged exposure to unopposed estrogens increases the risk of development of endometrial hyperplasia or carcinoma. Studies have suggested that the appropriate addition of progestogens to the regimen eliminates this increase in risk.</p> <p><u>Breast cancer</u></p> <p>Clinical and observational studies have reported an increased risk of having breast cancer diagnosed in women taking HRT for several years. The findings may be due to an earlier diagnosis, growth promoting effects on pre-existing tumors, or a combination of both.</p> <p>Estimates for the overall relative risks of breast cancer diagnosis given in more than 50 epidemiological studies ranged in the majority of the studies between 1 and 2. The relative risk increases with duration of treatment and may be lower or possibly neutral with estrogen-only products.</p> <p>Two large randomized trials with CEE alone or continuously combined with MPA showed risk estimates of 0.77 (95%CI: 0.59-1.01) or 1.24</p>
--	--

<p>epidemiological studies are consistent in finding an increased risk of breast cancer in women taking combined oestrogen-progestagen for HRT that becomes apparent after about 3 years (see section 4.8).</p> <p><b>Oestrogen-only therapy</b> The WHI trial found no increase in the risk of breast cancer in hysterectomised women using oestrogen-only HRT. Observational studies have mostly reported a small increase in risk of having breast cancer diagnosed that is substantially lower than that found in users of oestrogen-progestagen combinations (see section 4.8).</p> <p>The excess risk becomes apparent within a few years of use but returns to baseline within a few (at most five) years after stopping treatment.</p> <p>HRT, especially oestrogen-progestagen combined treatment, increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer.</p> <p><b>Ovarian cancer</b> Ovarian cancer is much rarer than breast cancer. Long-term (at least 5-10 years) use of oestrogen-only HRT products has been associated with a slightly increased risk of ovarian cancer (see section 4.8). Some studies including the WHI trial suggest that the long-term use of combined HRTs may confer a similar, or slightly smaller, risk (see section 4.8).</p> <p><b>Venous Thromboembolism (VTE)</b> HRT is associated with a 1.3-3 fold risk of developing venous thromboembolism (VTE), i.e. deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The occurrence of such an event is more likely in the first year of HRT than later (section 4.8).</p> <p>Patients with known thrombophilic states have an increased risk of VTE and HRT may add to this risk. HRT is therefore contraindicated in these patients (see section 4.3).</p> <p>Generally recognised risk factors for VTE include use of oestrogens, older age, major surgery, prolonged immobilisation, obesity (BMI &gt;30kg/m<sup>2</sup>) pregnancy/postpartum period, systemic lupus erythematosus (SLE), and cancer. There is no consensus about the possible role of varicose veins in VTE.</p> <p>As in all postoperative patients, prophylactic measures need to be considered to prevent VTE following surgery. If prolonged immobilisation is to follow elective surgery temporarily stopping HRT 4 to 6 weeks earlier is recommended. Treatment should not be restarted until the woman is completely mobilised.</p> <p>In women with no personal history of VTE but with a first degree relative with a history of thrombosis at a young age, screening may be offered after careful counselling regarding its limitations (only a proportion of thrombophilic</p>	<p>(95%CI: 1.01-1.54) after 6 years of HRT use. It is unknown whether the increased risk also extends to other HRT products.</p> <p>Similar increases in breast cancer diagnosis are observed, e.g. with delay of natural menopause, alcohol intake, or adiposity.</p> <p>The excess risk disappears within a few years after stopping HRT.</p> <p>Most studies have reported that tumors diagnosed in current or recent users of HRT tend to be better differentiated than those found in non-users. Data regarding spread outside the breast are not conclusive.</p> <p>HRT increases the density of mammographic images which may adversely affect the radiological detection of breast cancer in some cases.</p> <p><u>Liver tumor</u> In rare cases benign and even more rarely, malignant liver tumours have been observed after the use of hormonal substances such as those contained in HRT products. In isolated cases, these tumors led to life-threatening intra-abdominal hemorrhage. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis if upper abdominal pain, enlarged liver, or signs of intra-abdominal hemorrhage occur.</p> <p><u>Other conditions</u> A general association between HRT use and development of clinical hypertension has not been established. Small increases in blood pressure have been reported in women taking HRT., Clinically relevant increases are rare. However, if in individual cases a sustained clinically significant hypertension develops during the use of HRT then withdrawing the HRT may be considered.</p> <p>Non-severe disturbances of liver function, including hyperbilirubinemias such as Dubin-Johnson syndrome or Rotor syndrome, need close supervision and liver function should be checked periodically. In case of deterioration of markers of liver function use of HRT should be stopped.</p> <p>Women with moderately elevated levels of triglycerides need special surveillance. HRT in these women may be associated with a further increase of triglyceride levels bearing the risk of acute pancreatitis.</p> <p>Although HRT may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is generally no need to alter the therapeutic regimen in diabetics using HRT. However, diabetic women should be carefully monitored while taking HRT.</p> <p>Certain patients may develop undesirable manifestations of estrogenic stimulation under HRT such as abnormal uterine bleeding. Frequent or persistent abnormal uterine bleeding during treatment is an indication for endometrial assessment.</p> <p>If the treatment of irregular menstrual cycles is not</p>	
---	--	--



<p>defects are identified by screening).</p> <p>If a thrombophilic defect is identified which segregates with thrombosis in family members or if the defect is 'severe' (e.g. antithrombin, protein S, or protein C deficiencies or a combination of defects) HRT is contraindicated.</p> <p>Women already on chronic anticoagulant treatment require careful consideration of the benefit-risk of use of HRT</p> <p>If VTE develops after initiating therapy the drug should be discontinued. Patients should be told to contact their doctors immediately when they are aware of a potential thromboembolic symptom (e.g. painful swelling of leg, sudden pain in chest, dyspnoea)</p> <p><b>Coronary Arterial Disease (CAD)</b> There is no evidence from randomised controlled trials of protection against myocardial infarction in women with or without existing CAD who received combined oestrogen-progestagen or oestrogen only HRT.</p> <p><b>Combined oestrogen-progestagen therapy</b> The relative risk of CAD during use of combined oestrogen+progestagen HRT is slightly increased. As the baseline absolute risk of CAD is strongly dependent on age, the number of extra cases of CAD due to oestrogen+progestagen use is very low in healthy women close to menopause, but will rise with more advanced age.</p> <p><b>Oestrogen-only</b> Randomised controlled data found no increased risk of CAD in hysterectomised women using oestrogen-only therapy.</p> <p><b>Ischaemic Stroke</b></p> <p>Combined oestrogen-progestagen and oestrogen-only therapy are associated with an up to 1.5-fold increase in risk of ischaemic stroke. The relative risk does not change with age or time since menopause. However, as the baseline risk of stroke is strongly age-dependent, the overall risk of stroke in women who use HRT will increase with age (see section 4.8).</p> <p><b>Liver tumor</b> In rare cases benign, and even more rarely, malignant liver tumors have been observed after the use of hormonal substances such as those contained in HRT products. In isolated cases, these tumors led to life-threatening intra-abdominal hemorrhage. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis if upper abdominal pain, enlarged liver, or signs of intra-abdominal hemorrhage occur.</p> <p><b>Other Conditions</b> Oestrogens may cause fluid retention, and therefore patients with cardiac or renal dysfunction should be carefully observed. Patients with terminal renal insufficiency should be closely observed since it is expected that the</p>	<p>successful, organic diseases must be ruled out by means of adequate diagnostic measures.</p> <p>Uterine myomas may increase in size under the influence of estrogens. If this is observed, treatment should be discontinued.</p> <p>Should endometriosis be reactivated under treatment, discontinuation of therapy is recommended.</p> <p>Should there be a suspicion of a prolactinoma, this should be ruled out before starting treatment.</p> <p>Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation while taking HRT.</p> <p>The following conditions have been reported to occur or deteriorate with HRT use. Although the evidence of an association with HRT use is inconclusive, women with these conditions and treated with HRT should be carefully monitored:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>epilepsy</li> <li>benign breast disease</li> <li>asthma</li> <li>migraine</li> <li>porphyria</li> <li>otosclerosis</li> <li>systemic lupus erythematosus</li> <li>chorea minor</li> </ul> <p>In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.</p> <p><b>Medical examination/consultation</b> A complete medical history should be taken and a physical examination should be conducted prior to the initiation or reinstitution of HRT, guided by the contraindications and warnings and should be repeated periodically. The frequency and nature of these examinations should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman, but should generally include pelvic organs, including routine cervical cytology, abdomen, breasts and blood pressure.</p>	
---	---	--

<p>level of circulating active ingredients of Progyluton may increase.</p> <p>Women with pre-existing hypertriglyceridemia should be followed closely during oestrogen replacement or hormone replacement therapy, since rare cases of large increases of plasma triglycerides leading to pancreatitis have been reported with oestrogen therapy in this condition.</p> <p>Oestrogens increase thyroid binding globulin (TBG) leading to increased circulating total thyroid hormone as measured by protein-bound iodine (PBI), T4 levels (by column or by radio-immunoassay), or T3 levels (by radio-immunoassay). T3 resin uptake is decreased reflecting the elevated TBG. Free T4 and free T3 concentrations are unaltered. Other binding proteins may be elevated in serum, i.e. corticoid binding globulin (CBG), sex-hormone-binding globulin (SHBG) leading to increased circulating corticosteroids and sex steroids, respectively. Free or biological active hormone concentrations are unchanged. Other plasma proteins may be increased (angiotensinogen/renin substrate, alpha-I-antitrypsin, ceruloplasmin).</p> <p>HRT use does not improve cognitive function. There is some evidence of increased risk of probable dementia in women who start using continuous combined or oestrogen-only HRT after the age of 65.</p> <p>Progyluton cannot be used as a contraceptive.</p> <p>Hormonal contraception should be stopped when treatment with Progyluton is started and the patient should be advised to take non-hormonal contraceptive precautions.</p> <p>In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.</p> <p><b>Lactose</b> Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.</p>		
<p>The metabolism of oestrogens and progestagens may be increased by concomitant use of substances known to induce drug-metabolising enzymes, specifically cytochrome P450 enzymes, such as anticonvulsants (e.g. phenobarbital, phenytoin, carbamazepine), and anti-infectives ((e.g. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz</p> <p>Ritonavir and nelfinavir, although known as strong inhibitors, by contrast exhibit inducing properties when used concomitantly with steroid hormones. Herbal preparations containing St John's Wort (<i>Hypericum Perforatum</i>) may induce the metabolism of oestrogens and progestagens</p> <p>Clinically, an increased metabolism of oestrogens</p>	<p>Hormonal contraception should be stopped when HRT is started and the patient should be advised to take non-hormonal contraceptive precautions, if required.</p> <p><u>Interaction with drugs</u> Long-term treatment with hepatic enzyme-inducing drugs (e.g. several anticonvulsants and antimicrobials) can increase the clearance of sex hormones and may reduce clinical efficacy. Such hepatic enzyme-inducing properties have been established for hydantoins, barbiturates, primidone, carbamazepine, and rifampicin and are also suspected for oxcarbazepine, topiramate, felbamate and griseofulvin. Maximal enzyme induction is generally not seen before 2-3 weeks</p>	<p><b>Interaction with other medicinal and other forms of interaction</b></p>

<p>and progestagens may lead to decreased efficacy and changes in uterine bleeding profile</p> <p>The requirement for oral antidiabetics or insulin can change.</p>	<p>but may then be sustained for at least 4 weeks after the cessation of drug therapy.</p> <p>In rare cases reduced estradiol levels have been observed under the simultaneous use of certain antibiotics (e.g., penicillins and tetracycline). Substances which undergo substantial conjugation (e.g. paracetamol) may increase the bioavailability of estradiol by competitive inhibition of the conjugation system during absorption. In individual cases the requirement for oral antidiabetics or insulin can change as a result of the effect on glucose tolerance.</p> <p><u>Interaction with alcohol</u> Acute alcohol ingestion during use of HRT may lead to elevations in circulating estradiol levels.</p> <p><u>Interaction with laboratory tests</u> The use of sex steroids may influence biochemical parameters of e.g., liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins such as corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism, and parameters of coagulation and fibrinolysis.</p>	
<p>Progyluton is not indicated for use during pregnancy or lactation. If pregnancy occurs during medication with Progyluton, treatment should be discontinued immediately.</p> <p>No data on exposed pregnancies are available. Studies in animals have not shown reproductive toxicity.</p> <p>The results of most epidemiological studies to-date, relevant to inadvertent foetal exposure to combinations of oestrogens and progestagens indicate no teratogenic or foetotoxic effect.</p>	<p>HRT is not indicated for use during pregnancy or lactation. If pregnancy occurs during medication with Progyluton, treatment should be discontinued immediately.</p> <p>Extensive epidemiological studies with steroid hormones used for contraception and hormone replacement therapy have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used <del>sex</del> such hormones prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when sex hormones were taken inadvertently during early pregnancy. Small amounts of sex hormones may be excreted in human milk.</p>	<p><b>Pregnancy and lactation</b></p>
<p>During the first few months treatment, breakthrough bleeding, spotting and breast tenderness or enlargement can occur. These are usually temporary and normally disappear after continued treatment.</p> <p>Other reactions have also been reported in association with oestrogen/progestagen treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oestrogen-dependent neoplasms benign and malignant, e.g. breast* (see below) and endometrial** (see below) cancer</li> <li>- Venous thromboembolism, i.e. deep leg or pelvic venous thrombosis and pulmonary embolism, is more frequent among hormone replacement therapy users than among non-users. For further information, see section 4.3 Contraindications and 4.4 Special warnings and precautions for use</li> <li>- Myocardial infarction and stroke</li> <li>- Gall bladder disease</li> <li>- Skin and subcutaneous disorders: chloasma, erythema multiforme,</li> </ul>		<p><b>Undesirable effects</b></p>



erythema nodosum, vascular purpura

- Probable dementia (see Section 4.4)
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

#### Breast Cancer

\* According to evidence from a large number of epidemiological studies and one randomised placebo-controlled trial, the Women's Health Initiative (WHI), the overall risk of breast cancer increases with increasing duration of HRT use in current or recent HRT users.

For oestrogen-only HRT, estimates of relative risk (RR) from a reanalysis of original data from 51 epidemiological studies (in which >80% of HRT use was oestrogen-only HRT) and from the epidemiological Million Women Study (MWS) are similar at 1.35 (95%CI 1.21-1.49) and 1.30 (95%CI 1.21-1.40), respectively.

For oestrogen plus progestagen combined HRT, several epidemiological studies have reported an overall higher risk for breast cancer than with oestrogens alone.

The MWS reported that, compared to never users, the use of various types of oestrogen-progestagen combined HRT was associated with a higher risk of breast cancer (RR = 2.00, 95%CI: 1.88 – 2.12) than use of oestrogens alone (RR = 1.30, 95%CI: 1.21 – 1.40) or use of tibolone (RR=1.45; 95%CI 1.25-1.68).

The WHI trial reported a risk estimate of 1.24 (95%CI 1.01 – 1.54) after 5.6 years of use of oestrogen-progestagen combined HRT (CEE + MPA) in all users compared with placebo.

The absolute risks calculated from the MWS and the WHI trial are presented below:

The MWS has estimated, from the known average incidence of breast cancer in developed countries, that:

- For women not using HRT, about 32 in every 1000 are expected to have breast cancer diagnosed between the ages of 50 and 64 years.

- For 1000 current or recent users of HRT, the number of additional cases during the corresponding period will be

- For users of oestrogen-only replacement therapy between 0 and 3 (best estimate = 1.5) for 5 years' use
- For users of oestrogen plus progestagen combined HRT, between 5 and 7 (best

- For users of oestrogen plus progestagen combined HRT, between 5 and 7 (best

<p>estimate = 6) for 5 years' use between 18 and 20 (best estimate = 19) for 10 years' use.</p> <p>The WHI trial estimated that after 5.6 years of follow-up of women between the ages of 50 and 79 years, an additional 8 cases of invasive breast cancer would be due to oestrogen-progestagen combined HRT (CEE + MPA) per 10,000 women years.</p> <p>According to calculations from the trial data, it is estimated that:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For 1000 women in the placebo group, about 16 cases of invasive breast cancer would be diagnosed in 5 years.</li> <li>• For 1000 women who used oestrogen + progestagen combined HRT (CEE + MPA), the number of additional cases would be between 0 and 9 (best estimate = 4) for 5 years' use.</li> </ul> <p>The number of additional cases of breast cancer in women who use HRT is broadly similar for women who start HRT irrespective of age at start of use (between the ages of 45-65) (see section 4.4).'</p> <p><b>Endometrial Cancer</b> ** In women with an intact uterus, the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer increases with increasing duration of use of unopposed oestrogens. According to data from epidemiological studies, the best estimate of the risk is that for women not using HRT, about 5 in every 1000 are expected to have endometrial cancer diagnosed between the ages of 50 and 65. Depending on the duration of treatment and oestrogen dose, the reported increase in endometrial cancer risk among unopposed oestrogen users varies from 2-to 12-fold greater compared with non-users. Adding a progestagen to oestrogen-only therapy greatly reduces this increased risk.</p>		
<p>There have been no reports of ill-effects from overdosage. There are no specific antidotes, and therefore treatment should be symptomatic.</p>	<p>Acute toxicity studies did not indicate a risk of acute adverse effects in case of inadvertent intake of a multiple of the daily therapeutic dose.</p>	<p><b>Overdose</b></p>

.....

פרטים על השינויים המבוקשים

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>תרופה הורמונלית בשני שלבים לטיפול באי סדירות במחזור הוסת ובהפרעות סביב המנופאוזה.</p> <p>בתקופת המנופאוזה (גיל הבלות) וכן בתקופה הקודמת לה, ייצור האסטרוגן בגוף האישה יורד בהדרגה, מה שעלול לגרום לאי סדירות במחזור, גלי חום, הזעה לילית, שינויים במצב הרוח ויובש בנרתיק. בטווח הארוך ייתכן גם דלדול של העצמות (אוסטאופורוזיס).</p> <p>פרוגילוטון משמש כתחליף לאסטרוגן בתקופת המנופאוזה ובתקופה הקודמת לה ועל ידי כך משפר את התסמינים שעלולים להופיע. ההורמון הנוסף בפרוגילוטון הינו פרוגסטוגן, אשר תורם להסדרת הדימום ומוריד את הסיכוי לחלות בסרטן הרחם, לעומת נשים המטופלות באסטרוגן בלבד.</p> <p>קבוצה תרפויטית: פרוגסטוגן ואסטרוגן בסדר עוקב. טיפול הורמונלי חלופי – אסטרוגן ופרוגסטוגן.</p>	<p>לטיפול בבעיות אל-וויסתיות האופייניות לטרום גיל המעבר ולטיפול בליקויים במחזור הווסת. אין להשתמש בתרופה למניעת מחלות לב.</p> <p>קבוצה תרפויטית: פרוגסטוגן ואסטרוגן בסדר עוקב</p>	<p>למה מיועדת התרופה?</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>את רגישה (אלרגית) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה. (ראה סעיף 6 "מידע נוסף").</li> <li>אם הינך סובלת מסרטן השד או מסרטן הרחם.</li> <li>אם הינך סובלת מדימום נרתיקי (וגינאלי) ממקור לא ידוע.</li> <li>אם הינך סובלת משגשוג של רירית הרחם (היפרפלסיה אנדומטריאלית) אשר אינו מטופל.</li> <li>אם הינך סובלת מקריש דם בורידי הרגליים (פקקת של הורידים העמוקים) או בורידי הריאה (תסחיף ריאתי) או מבעיות אחרות הקשורות בייצור קריש דם.</li> <li>אם הינך נמצאת בסיכון גבוה להיווצרות קרישי דם בורידיים או בעורקים (פקקת).</li> <li>אם הינך סובלת מאנגינה פקטוריס, ארוע מוחי או מחלות לב אחרות.</li> <li>אם את סובלת מבעיות בכבד.</li> <li>אם את סובלת מבעיות בכליות.</li> <li>אם את סובלת מפורפריה</li> </ul>	<p>אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון או מניקה. אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה. אין ליטול את התרופה במצבים הבאים: אם הינך סובלת או סבלת בעבר מסרטן, ממחלה המשפיעה על מחזור הדם, במיוחד מתהליכים תרומבואמבוליים (פקקת) שעלולים להיווצר בכלי הדם של הרגליים (פקקת ורידים) או הריאות (תסחיף ריאות), אם עברת לאחרונה התקף לב ו/או שבץ, מחלות לב מסוימות, אנמיה חרמשית (Sickle cell), תסמונת דובין ג'ונסון, תסמונת רוטור, הפרעות במטבוליזם, רמות גבוהות במיוחד של שומנים בדם (טריגליצרידים), מחלות חריפות או כרוניות קשות של הכבד, היסטוריה של הרפס בהריון, היסטוריה של צהבת בהריון, גידולים בכבד בעבר או בהווה, היסטוריה של גידולים סרטניים כתוצאה מליקויים הורמונליים בחצוצרה או ברחם, סוכרת קשה עם שינויים בכלי הדם, סרטן השד או של רירית הרחם בהווה או בעבר או חשד לסרטן השד, דימום נרתיקי (וגינאלי) לא רגיל ממקור לא ידוע, היסטוריה של החמרת טרשת האוזן (אוטוסקלרוזיס) במשך ההריון, כמו כן אם הינך משתמשת באמצעי מניעה הורמונליים.</p>	<p>אין להשתמש בתכשיר אם</p>
<p>הטיפול בפרוגילוטון, ספרי לרופא אם אחד המצבים ימים קשור אליך או היה קשור אליך בעבר:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>גורמי סיכון לסרטן, כגון אם מישוה מבני משפחתך הקרובה סבל מסרטן.</li> <li>גורמי סיכון לבעיות בקרישת הדם.</li> <li>גורמי סיכון לאנגינה פקטוריס, ארוע מוחי או מחלת לב.</li> <li>אם הינך סובלת מרמות גבוהות של טריגליצרידים בדם.</li> <li>אם הינך סובלת מאנדומטריוזיס, משרירנים ברחם</li> </ul>	<p>אם הינך סובלת או סבלת בעבר מליקוי בתיפקוד מערכת הנשימה (כגון אסתמה), הלב ו/או כלי דם, הכבד או כיס המרה, מערכת הדם (כגון קרישה וכו'). כמו כן אם הינך סובלת מיתר לחץ דם, ממשקל יתר או סובלת מדליות ברגליים, אם הינך סובלת או סבלת בעבר מסוכרת, אפילפסיה, כלואזמה (כתמי פיגמנטציה על העור) במידה שכן יש להימנע מחשיפה לשמש, מחלת הפורפיריה, מיגרנות, זאבת אדמנתית מערכתית. אם עליך לעבור ניתוח עליך לידע את רופאך.</p>	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה</p>

#### או משגשוג של רירית הרחם.

- אם הינך סובלת או סבלת בעבר משינוי צבע של העור הידוע בשם "כתמי הריון" (chloasma), במיוחד בפנים או בצוואר (ראי סעיף "תופעות לוואי"). במקרה זה יש להימנע מחשיפה לשמש או לקרינה אולטרא סגולה.
- אם הינך סובלת מיתר לחץ דם, סוכרת, אבני מרה, מיגרנה או כאבי ראש חריפים, אסתמה, אפילפסיה, מלפוס-זאבת אדמנית מערכתית (SLE).
- אם הינך סובלת מאנגיואדמה תורשתית. תכשירים המכילים אסטרוגן עלולים לגרום או להחמיר את התסמינים. עלייך לפנות לרופא מיד אם מתפתחים תסמינים של אנגיואדמה הכוללים נפיחות בידים, ברגליים, בפנים, בלשון ו/או בגרון ו/או קשיי בליעה או חרלת (אורטיקריה) וקשיי נשימה.
- אם הינך סובלת מטרשת האוזן (אוטוסקלרוזיס), ממחלה עצבית הידועה בשם chorea minor או מהפסקת הוסת בטרם עת.
- אם הינך סובלת מאדנומה של בלוטת יותרת המוח.

#### • בטיחות טיפול הורמונלי חלופי

לצד התועלת בטיפול הורמונלי חלופי יש גם כמה סיכונים. ייתכן ותרצי לדון בכך עם רופאך כאשר עלייך להחליט האם להתחיל בטיפול הורמונלי חלופי או האם להמשיך בטיפול.

השפעה על הלב ומחזור הדם

##### מחלת לב

טיפול הורמונלי חלופי אינו מומלץ לנשים הסובלות או סבלו לאחרונה ממחלת לב. אם אי פעם סבלת ממחלת לב, היועצי ברופא האם מומלץ שתטלי טיפול הורמונלי חלופי.

טיפול הורמונלי חלופי לא יסייע במניעת מחלות לב.

מחקרים אשר נעשו על סוג אחד של טיפול הורמונלי חלופי (המכיל אסטרוגן מצומד ומדרוקסיפרוסטרון אצטט) הראו שיתכן ונשים בשנת השימוש הראשונה לטיפול נמצאות בסיכון גבוה מעט יותר ללקות במחלת לב. לגבי סוגים אחרים של טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן והסיכון דומה, למרות שאין זה מוכח עדיין.

הפסיקי ליטול את התרופה לפני רופא מיד אם את סובלת מכאב בחזה המתפשט לזרוע או לצוואר. כאב זה יכול להוות סימן למחלת לב. חידוש הטיפול ייעשה רק ברגע שהרופא ינחה אותך.

#### ארוע מוחי

מחקרים שנעשו לאחרונה הראו שטיפול הורמונלי חלופי מעלה במעט את הסיכון לארוע מוחי. גורמי סיכון אחרים אשר מעלים את הסיכון לארוע מוחי הינם:

עלייה בגיל

לחץ דם גבוה

עישון

שתיית אלכוהול מרובה

קצב לב לא סדיר

אם את מודאגת לגבי אחד מגורמי הסיכון הללו, או אם עברת ארוע מוחי בעבר, היועצי ברופא האם עלייך ליטול טיפול הורמונלי חלופי.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר אינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-3 נשים בממוצע תעבורנה ארוע מוחי לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-4 נשים בממוצע תעבורנה ארוע מוחי לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-60 שלהן אשר אינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-11 נשים בממוצע תעבורנה ארוע מוחי לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-60 שלהן אשר נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-15 נשים בממוצע תעבורנה ארוע מוחי לאורך תקופה של 5 שנים.

הפסיקי ליטול את התרופה לפני לרופא מיד אם את סובלת מכאבי ראש דמויי מיגרנה, עם או ללא הפרעות בראייה. כאבי ראש אלו זה יכולים להוות סימן מקדים לארוע מוחי. חידוש הטיפול ייעשה רק ברגע שהרופא ינחה אותך.

#### פקקת (קרישי דם)

טיפול הורמונלי חלופי עלול להגדיל את הסיכון לקרישי דם בורידים (פקקת של הורידים העמוקים), בייחוד במהלך השנה הראשונה לנטילה. קרישי דם אלו אינם תמיד חמורים, אך אם קריש דם נודד לריאות, ייתכן כאב בחזה, קוצר נשימה, התמוטטות או אף מוות. מצב זה קרוי תסחיף ריאתי. פקקת של הורידים העמוקים וכן תסחיף ריאתי הינם דוגמאות למצב הקרוי פקקת ורידית.

הסיכון לקרישי דם גדל:

אם את סובלת מהשמנת יתר קיצונית

אם סבלת מקריש דם בעבר

אם מישוהו ממשפחתך הקרובה סבל מקרישי דם

אם עברת הפלה אחת או יותר

אם את סובלת מהפרעה בקרישת הדם אשר צריכה להיות מטופלת ע"י תרופה כגון וורפרין

אם עלייך להיות חסרת תנועה לאורך זמן רב כתוצאה מניתוח, פציעה או מחלה

אם את סובלת מזאבת אדמנית מערכתית (SLE).

אם אחד מהמצבים הללו קשור אלייך, היוועצי ברופאך האם מומלץ שתטלי טיפול הורמונלי חלופי. רופאך יציג בפנייך את התועלת מול הסיכונים בנטילת פרוגילוטון.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר אינן נוטלות

טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-3 נשים בממוצע

תסבולנה מקריש דם לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר אינן נוטלות

טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-7 נשים בממוצע

תסבולנה מקריש דם לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-60 שלהן אשר אינן נוטלות

טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-8 נשים בממוצע

תסבולנה מקריש דם לאורך תקופה של 5 שנים.

- מתוך 1000 נשים בשנות ה-60 שלהן אשר אינן נוטלות

טיפול הורמונלי חלופי, ייתכן ו-17 נשים בממוצע

תסבולנה מקריש דם לאורך תקופה של 5 שנים.

הפסיקי ליטול את התרופה לפני לרופא מיד אם את סובלת

מנפיחות כואבת ברגל, כאב פתאומי בחזה, קשיי נשימה.

ייתכן ואלו הם סימנים לקריש דם. חידוש הטיפול ייעשה רק

ברגע שהרופא ינחה אותך.

#### ניתוחים

אם עלייך לעבור ניתוח, להתאשפז, אם עברת תאונה קשה או אם הינך חסרת תנועה למשך זמן רב,

עלייך לעדכן את הרופא מראש שהינך נוטלת טיפול הורמונלי

חלופי. ייתכן ותצטרכי להפסיק את הטיפול בתרופה כ-4-6

שבועות לפני הניתוח, כדי להפחית את הסיכון לקריש דם.

הרופא יחליט מתי ניתן לחדש את הטיפול.

#### השפעה על הסיכון לפתח סרטן

##### סרטן השד

טיפול הורמונלי חלופי אינו מומלץ בנשים הסובלות או אשר סבלו בעבר מסרטן השד.

נטילת טיפול הורמונלי חלופי מעלה במעט את הסיכון לסרטן

השד וכן גם הפסקת וסת בגיל מאוחר, צריכת אלכוהול,

השמנת יתר קיצונית, קרובת משפחה (אם, אחות, סבתא)

אשר חולה או חלתה בסרטן השד.

הסיכון לסרטן השד בנשים בגיל הבלות אשר נוטלות במשך

5 שנים טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד בערך

זהה לסיכון בנשים באותו הגיל אשר עדיין מקבלות מחזור

במשך זמן זה ואינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי.

הסיכון לסרטן השד בנשים הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי

אשר מכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן גבוה יותר מהסיכון בנשים

הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד, אבל

<p>טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד פחות יעיל במניעת סרטן רירית הרחם (ראי סעיף "סרטן רירית הרחם").</p> <p>לגבי כל סוגי הטיפולים ההורמונליים החלופיים, הסיכון הנוסף לסרטן השד עולה ככל שהטיפול בתרופה ממושך יותר, אך חוזר לגורמה תוך 5 שנים מיום הפסקת הטיפול.</p> <p>- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר אינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, בממוצע 32 נשים תאובחנה לסרטן השד עד להגיען לגיל 65.</p> <p>- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר התחילו לטיפול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד ונטלו במשך 5 שנים, בממוצע 33-34 נשים תאובחנה לסרטן השד עד להגיען לגיל 65.</p> <p>אם הן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד במשך 10 שנים, הממוצע הינו 37 נשים.</p> <p>- מתוך 1000 נשים בשנות ה-50 שלהן אשר התחילו לטיפול טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן ונטלו במשך 5 שנים, בממוצע 36 נשים תאובחנה לסרטן השד עד להגיען לגיל 65.</p> <p>אם הן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן ופרוגסטוגן במשך 10 שנים, הממוצע הינו 51 נשים.</p>		
<p>פני לרופא מיד אם את מבחינה בשינויים בשדיים כגון: התהוות גומה בעור, שינויים בפטמה, גוש שניתן לראות או למשוש.</p>		
<p><b>סרטן רירית הרחם</b></p> <p>נטילה של טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד לאורך זמן ממושך עלול להגדיל את הסיכון לסרטן רירית הרחם, אך הוספת פרוגסטוגן בנוסף לאסטרוגן מסייעת בהורדת סיכון נוסף זה.</p> <p>אם הינך בעלת רחם, הרופא בד"כ ירשום לך אסטרוגן וגם פרוגסטוגן, בנפרד או בטיפול הורמונלי משולב.</p> <p>אם הסירו לך את הרחם, היועצי ברופא לגבי בטיחות נטילת אסטרוגן בלבד ללא פרוגסטוגן.</p> <p>אם הסירו לך את הרחם כתוצאה מאנדומטריוזיס, כל שארית של רירית הרחם אשר נשארה בגופך עלולה להיות בסיכון. לכן הרופא ירשום לך טיפול הורמונלי חלופי המכיל פרוגסטוגן בנוסף לאסטרוגן.</p> <p>פרוגילוטון מכיל פרוגסטוגן.</p> <p>- מתוך 1000 נשים בעלות רחם אשר אינן נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, בממוצע 5 נשים תאובחנה לסרטן רירית הרחם בין הגילאים 60 עד 65.</p> <p>- בנשים הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד, מספר הנשים יהיה גבוה פי 2 עד 12 כתלות במינון ומשך זמן הנטילה.</p> <p>- תוספת פרוגסטוגן לטיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד מוריד את הסיכון לסרטן רירית הרחם באופן ניכר.</p> <p>אם את סובלת מדימום או מהכתמות, בד"כ אין צורך להיות מודאגת, בייחוד במהלך החודשים הראשונים לנטילת טיפול הורמונלי חלופי.</p>		
<p>אם הדימום או ההכתמות ממשיכים מעבר לחודשים הראשונים להתחלת הנטילה, מתחילים לאחר שנטלת טיפול הורמונלי חלופי במשך זמן, ממשיכים למרות שהפסקת ליטול טיפול הורמונלי חלופי, פני לרופא, ייתכן וזהו סימן שרירית הרחם נעשית עבה.</p>		
<p><b>סרטן השחלות</b></p> <p>סרטן השחלות הינו חמור ומאוד נדיר. סרטן זה יכול להיות קשה לאבחנה מפני שלפעמים אין למחלה סימנים ברורים. מחקרים אחדים הראו שנטילה של טיפול הורמונלי חלופי המכיל אסטרוגן בלבד לאורך יותר מ-5 שנים עלול להעלות את הסיכון לסרטן השחלות. אין זה ידוע עדיין האם סוגים אחרים של טיפול הורמונלי חלופי מעלים את הסיכון באותה המידה.</p> <p><b>דמנציה</b></p>		



טיפול הורמונלי חלופי לא ימנע אובדן זיכרון. במחקר שנשים אשר התחילו ליטול טיפול הורמונלי משולב לאחר גיל 65, נצפתה עלייה קטנה בסיכון לדמנציה.

#### גידולים בכבד

במהלך או לאחר שימוש בהורמונים כגון אלו הנמצאים בפרוגילוטון, גידולי כבד שפירים נצפו באופן נדיר, וגידולי כבד ממאירים נצפו באופן נדיר יותר. במקרים בודדים, דימום מתוך הגידולים כאלו לתוך החלל הבטני, סיכן חיים. למרות שארועים כאלו אינם סבירים, עלייך להיוועץ ברופא אם את חשה תחושות לא שגרתיות בבטן העליונה אשר אינן נעלמות תוך זמן קצר.

**אם את לוקחת, או לקחת לאחרונה, תרופות אחרות** כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם את לוקחת:

- תרופות לטיפול בכפיון (אפילפסיה) (כגון: פניטואין, פנוברביטל);
- אנטיביוטיקה (כגון: ריפאמפיצין, ריפאבוטין);
- תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) מסוג מעכבי פרוטאז;
- תרופות לטיפול בנגיף האיידס (HIV) מסוג מעכבי טרנסקריפטז (כגון נבירפין, אפבירנו);
- תכשירים צמחיים המכילים את הצמח St. John's wort (היפריקום);
- תרופות לטיפול בסוכרת (כגון: אינסולין);

#### נהיגה ושימוש במכוונות

אין לנהוג או להפעיל מכוונות מסוכנות בזמן השימוש בתרופה בגלל שהתרופה עלולה לגרום לסחרחורת.

#### מתי את יכולה להתחיל להשתמש בפעם הראשונה?

- אם יש לך וסת סדירה, התחילי ליטול את התרופה ביום החמישי לדימום.
- אם אין לך וסת סדירה, את יכולה להתחיל ליטול את התרופה בכל רגע שתבחרי.
- אם את נוטלת טיפול הורמונלי חלופי אחר אשר גורם לכך שיש לך וסת, השלימי את הטיפול כנדרש, וביום שלמחרת התחילי בנטילת פרוגילוטון.
- אם את נוטלת טיפול הורמונלי חלופי אשר אינו גורם לכך שיש לך וסת, את יכולה להתחיל בנטילת פרוגילוטון בכל רגע שתבחרי.

#### בדיקות ומעקב

- בזמן השימוש בתרופה עלייך לבדוק את השדיים בקביעות באופן עצמאי ולשים לב לכל שינוי בשד. אם את מבחינה בהתהוות גומה בעור, שינויים בפטמה, גוש שניתן לראות או למשש, פני לרופא בהקדם האפשרי.
- עלייך לבצע בדיקות סריקה של השדיים באופן שגרת. עלייך לעבור משטח צוואר הרחם (PAP Smear) באופן שגרת.
- עלייך לעבור בדיקה גניקולוגית לפחות פעם בשנה. במהלך בדיקה זו רופאך ידון איתך בנוגע לתועלת מול הסיכונים בהמשך נטילת פרוגילוטון.

**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר** עלייך לפנות לרופא, לרוקח או לביה"ח הקרוב. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה/י מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא/הביאי אריזת התרופה איתך.

#### אם שכחת ליטול פרוגילוטון

- אם העיכוב בנטילת טבליה קטן מ-12 שעות, טלי את הטבליה מהר ככל שניתן והמשיכי בנטילת שאר

תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: ברביטורטים, פנילבוטאון, הידנטואינים), תרופות אנטיביוטיות-אמפילין, ריפאמפיצין, תרופות לטיפול בסוכרת-אינסולין.

#### כיצד תשתמשי בתרופה?

לפני התחלת הטיפול עלייך לעבור בדיקה גינקולוגית מקיפה (כולל שדיים ומשטח ציטולוגי), בדיקת לחץ דם ולוודא שאינך בהריון. לפני התחלת הטיפול יש לשלול חשד לגידול בבלוטת יותרת המוח. בתקופת הטיפול בתרופה זו עלייך לערוך בדיקות שד עצמיות, בדיקות תפקודי כבד, בדיקה גינקולוגית ותפקוד כללי כל 6 חודשים. במידה שהינך סובלת מבעיות בתפקוד הכבד, יש לערוך בדיקות תפקודי כבד כל 8-12 שבועות.

## תופעות לוואי

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון: פריחה בעור עם גירויים, בחילה, סחרחורת, כאבי ראש קלים, רגישות בשדיים, דימומים בלתי סדירים במהלך המחזור. תרופה זו עלולה לגרום לרגישות מיוחדת עם השיפה לשמש. תופעות אלו הולפות בדרך כלל תוך זמן קצר לאחר תקופת ההסתגלות לתרופה. בנשים עם אנגיודמה תורשתית, נטילת אסטרונגים עלולה לעורר או להחמיר תסמינים של אנגיודמה תורשתית.

### תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:

מיגרנות חזקות, כאבי ראש עזים, הפרעות בראייה או בשמיעה (נדיר), דלקת בורידים: הפסיקו את הטיפול ופנו לרופא.

### תופעות לוואי נוספות

נשים הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי מסוגים שונים דיווחו על התסמינים הבאים, אשר ייתכן והם נגרמו על ידי טיפול הורמונלי חלופי, אך גם ייתכן שלא, ובמקרים מסויימים ייתכן ואלו הם תסמינים של גיל המעבר.

**מופיעות לעיתים קרובות:** עלייה או ירידה במשקל, כאב ראש, כאב בטן, בחילה, פריחה, גרד, דימום וגינאלי כולל הכתמות (אי סדירות בדפוס הדימום בד"כ מסתדר במהלך טיפול מתמשך).

**מופיעות לעיתים רחוקות:** אלרגיות (תגובת רגישות יתר), דיכאון, סחרחורת, הפרעות בראייה, דפיקות לב, הפרעה בעיכול, אריתמה נודוזום (תופעה עורית המאופיינת ע"י נפיחויות אדומות כואבות של העור), אורטיקריה (סרפדת), כאבים בשדיים, רגישות בשדיים, בצקת.

**מופיעות לעיתים נדירות:** חרדה, ירידה בליבידו או עלייה בליבידו, מיגרנה, אי סבילות לעדשות מגע, נפיחות, הקאות, שעירות יתר, אקנה, התכווצות שרירים, מחזורים כואבים, הפרשות מהנרתיק, תסמונת טרום וסת, נפיחות בשדיים, עייפות.

הטבליות כרגיל בכיוון החץ בשעה הקבועה שלך.

- אם העיכוב בנטילת טבליה עולה על 12 שעות, השאירו את הטבליה שנשכחה בחפיסה והמשיכו בנטילת שאר הטבליות כרגיל בכיוון החץ בשעה הקבועה שלך.

- ייתכן ויופיע דימום במקרה ששכחת ליטול טבליה. זהו מצב נורמלי.

**יש להפסיק את נטילת התרופה ולפנות מיד לרופא** אם את מבחינה בתסמינים הבאים:

- כאב בחזה אשר מתפשט לכיוון הזרוע או הצוואר
- נימול פתאומי או בלבול
- קשיי נשימה
- פריחה חריפה שעלולה להתכנסת בועות
- כאב פתאומי ונפיחות ברגל
- הצהבה של העור או של העיניים
- כאב ראש חריף או ממושך עם אפשרות להפרעות בראייה בפעם הראשונה.