

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

duphaston

10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg dydrogesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 111,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s nápisom 155 na jednej strane, na oboch stranách zárezu. Priemer tablety je 7 mm a jej hmotnosť je 144 mg.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba nedostatku progesterónu

- liečba dysmenorey
- liečba endometriózy
- liečba sekundárnej amenorey
- liečba nepravidelného menštruačného cyklu
- liečba dysfunkčného krvácania
- liečba predmenštruačného syndrómu
- liečba hroziaceho potratu
- liečba habituálneho potratu
- liečba infertility spôsobenej luteálnou insuficienciou

Hormonálna substitučná liečba (HSL)

Na vyváženie následkov pôsobenia samotného estrogénu na endometrium pri HSL u žien s intaktnou maternicou, ktoré majú ťažkosti spôsobené prirodzenou alebo chirurgicky navodenou menopauzou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Veľkosť dávok, dávkovací režim a trvanie liečby majú byť upravené podľa druhu, závažnosti ochorenia a podľa individuálnej odpovedi pacientky na liečbu.

Dávkovanie

Dysmenorea: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 5. do 25. dňa cyklu.

Endometrióza: 10 mg dydrogesterónu 2-3-krát denne od 5. do 25. dňa cyklu alebo nepretržite počas celého menštruačného cyklu.

Dysfunkčné krvácanie (na zastavenie krvácania): 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne počas 5-7 dní.

Pri pokračovaní liečby sa podáva 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11. do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Ku krvácaniu z vysadenia dochádza vtedy, keď je endometrium na to dostatočne pripravené pôsobením endogénneho alebo exogénneho estrogénu.

Sekundárna amenorea: 10 alebo 20 mg dydrogesterónu denne. Podáva sa denne počas 14 dní v druhej polovici predpokladaného menštruačného cyklu, aby sa vyvolala optimálna sekrečná transformácia endometria, ktoré bolo dostatočne pripravené pôsobením endogénneho alebo exogénneho estrogénu.

Premenštruačný syndróm: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11. do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Nepravidelný menštruačný cyklus: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11. do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Hroziaci potrat: 40 mg dydrogesterónu jednorazovo, potom každých 8 hodín 10 mg až do vymiznutia príznakov.

Habitálny potrat: 10 mg dydrogesterónu dvakrát denne až do 12. týždňa gravidity.

Infertilita spôsobená luteálnou insuficienciou: 10 alebo 20 mg dydrogesterónu denne, so začiatkom podávania v druhej polovici menštruačného cyklu až po prvý deň ďalšieho cyklu. Liečba má prebiehať najmenej v troch po sebe nasledujúcich menštruačných cykloch.

Hormonálna substitučná liečba

- Kontinuálna sekvenčná liečba: estrogén sa podáva kontinuálne a v posledných 14 dňoch v každom 28-dňovom cykle sa pridáva 10 mg dydrogesterónu ako sekvenčná liečba.
- Cyklická liečba: estrogén sa podáva cyklicky s intervalom bez liečby, čo obvykle predstavuje 21 dní liečby a 7-dňovú prestávku. V posledných 12 až 14 dňoch liečby estrogénom sa pridáva jedna tableta 10 mg dydrogesterónu.
- V závislosti od klinickej odpovede možno dávku následne upraviť na 20 mg dydrogesterónu denne.

Použitie dydrogesterónu pred prvou menštruáciou nemá opodstatnenie. Bezpečnosť a účinnosť dydrogesterónu nebola stanovená u mladistvých pacientok vo veku 12 až 18 rokov. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú uvedené v časti 4.8 a 5.1, nemožno z nich však vyvodit' žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pri podávaní vyšších dávok je potrebné, aby sa v priebehu dňa tablety užívali rovnomerne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alebo suspektná progesterón dependentná neoplazma (napr. meningióm).

Nediagnostikované vaginálne krvácanie.

Ak sa užíva na prevenciu hyperplázie endometria (u žien užívajúcich estrogény): majú sa vziať do úvahy kontraindikácie pri užívaní estrogénov v kombinácii s dydrogesterónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predtým ako začnete užívať dydrogesterón na liečbu abnormálneho krvácania, musí byť objasnená etiológia tohto krvácania.

Intermenštruačné krvácanie a špinenie sa môže vyskytnúť v prvých mesiacoch liečby. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie objaví po nejakom čase v priebehu užívania liečby alebo po

prerušení liečby, je potrebné zistiť príčinu, čo môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice, aby sa vylúčila endometriálna malignita.

Stavy vyžadujúce dohľad

Ak sa vyskytli niektoré z nasledujúcich stavov v minulosti a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva alebo po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka musí byť dôkladne vyšetrená.

Má sa zobrať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby dydrogesterónom a je potrebné zvážiť vysadenie liečby:

- porfýria;
- depresia;
- abnormálne hodnoty pečeňových testov zapríčinené akútnym alebo chronickým ochorením pečene.

Pri používaní dydrogesterónu s estrogénmi v HSL platia upozornenia a opatrenia uvedené nižšie:

pozri tiež upozornenia a opatrenia uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúcom estrogén.

V liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má s použitím HSL začať len kvôli postmenopauzálnym príznakom, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch je potrebné najmenej jedenkrát ročne dôkladne zhodnotiť riziko a prínos liečby a v HSL sa má pokračovať iba dovtedy, kým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy, týkajúce sa rizík súvisiacich s HSL pri predčasnej menopauze sú obmedzené. Vzhľadom na nízky stupeň absolútneho rizika u mladších žien však proporcionalita rizík a prínosov môže byť u týchto žien priaznivejšia ako u starších žien.

Lekárska prehliadka/vyšetrenie

Pred začatím hormonálnej substitučnej liečby (HSL) alebo keď jej užívanie pokračuje po prerušení musí byť urobená kompletná podrobná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Fyzikálne vyšetrenie (vrátane gynekologického a vyšetrenia prsníkov) sa musí urobiť ako pomoc pri anamnéze, kontraindikáciách a upozorneniach. Počas liečby sú odporúčané pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacientky. Pacientky majú byť poučené, ktorým zmenám v prsníkoch majú venovať pozornosť a oznámiť ich lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri „Rakovina prsníka“ nižšie). Vyšetrenia, vrátane príslušných zobrazovacích metód, napr. mamografie majú byť vykonávané v súlade s bežnými skriningovými postupmi a upravené podľa individuálnych klinických potrieb pacientky.

Hyperplázia endometria a endometriálny karcinóm

U žien s intaktnou maternicou je riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria zvýšené, ak sa estrogény podávajú samostatne dlhší čas.

Pridanie gestagénu, napr. dydrogesterónu cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci/28-dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom + gestagénom u žien, ktoré sa nepodrobili hysterektómii, môže chrániť pred zvýšeným rizikom súvisiacim s HSL obsahujúcou iba estrogén samotný.

Rakovina prsníka

Celkové údaje dokazujú zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén - gestagén alebo len estrogén, ktoré je závislé od dĺžky užívania HSL.

Kombinovaná liečba estrogénom - gestagénom: randomizované, placebom kontrolované štúdie Women's Health Initiative study (WHI) a meta-analýza prospektívnych epidemiologických štúdií sú konzistentné, pokiaľ ide o zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich HSL obsahujúcu kombináciu estrogén - gestagén, ktoré je zjavné asi po 3 (1 – 4) rokoch.

Výsledky rozsiahlej meta-analýzy preukázali, že po ukončení liečby sa zvýšené riziko časom zníži a čas potrebný na návrat k východiskovej hodnote závisí od trvania predchádzajúceho používania HSL. Ak sa HSL používala dlhšie ako 5 rokov, riziko môže pretrvávajúť 10 rokov alebo viac.

HSL, najmä liečba kombináciou estrogén - gestagén, zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako rakovina prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a gestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom.

Venózný trombembolizmus

HSL súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom rozvinutia venózneho trombembolizmu (VTE), t.j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je v prvom roku užívania HSL pravdepodobnejší ako neskôr.

Riziko VTE je zvýšené u pacientok s diagnostikovanými trombofilnými stavmi a HSL môže toto riziko ešte zvyšovať. Preto je HSL u takýchto pacientok kontraindikovaná.

Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú: užívanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikózných žíl pri VTE je nejednotný.

Rovnako ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť opatrenia na zabránenie vzniku VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa HSL dočasne vysadiť 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne nasadiť skôr, ako je pacientka úplne mobilná.

U žien, ktoré VTE nemajú v anamnéze, ale majú príbuzného v prvej línii, ktorý trpel trombózou v mladom veku, možno urobiť skrining po starostlivom zvážení jeho obmedzení (pri skriningu sa odhalí iba časť trombofilných porúch).

Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s výskytom trombózy u priamych príbuzných alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S a proteínu C alebo ich kombinácia), HSL je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje dôkladné zváženie prínosu a rizika použitia HSL.

Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa má vysadiť. Pacientky je potrebné upozorniť, že majú okamžite kontaktovať lekára, len čo spozorujú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhlu bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

Ochorenie koronárnych tepien (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní u žien, ktoré dostávali kombinovanú HSL estrogénom + gestagénom alebo HSL iba s obsahom estrogénu, nevyplýval žiadny dôkaz o ochrannom účinku HSL v prevencii infarktu myokardu u žien s CAD alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogénom a gestagénom: relatívne riziko vzniku CAD počas užívania kombinovanej HSL estrogénom + gestagénom je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, nárast prípadov CAD v súvislosti s liečbou estrogénom + gestagénom je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi malý, ale s pribúdajúcim vekom sa zvyšuje.

Ischemická mozgová príhoda

Kombinovaná liečba estrogénom + gestagénom a liečba estrogénom samotným súvisela s 1,5-násobným zvýšením rizika vzniku ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo odstupom času od

menopauzy nemení. Nakoľko však základné riziko mozgovej príhody úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody sa bude u žien užívajúcich HSL s pribúdajúcim vekom zvyšovať.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro údaje preukázali, že významná metabolická cesta generujúca hlavný farmakologicky aktívny metabolit 20 α -dihydrodydrogesterón (DHD) je katalyzovaná aldo-keto reduktázou 1C (AKR 1C) v ľudskom cytozóle. Okrem cytozólového metabolizmu prebiehajú metabolické transformácie pomocou izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP), takmer výlučne pomocou CYP3A4, s následnou tvorbou niekoľkých vedľajších metabolitov. Hlavný aktívny metabolit DHD je substrátom pre metabolickú transformáciu prostredníctvom CYP3A4.

Preto môže byť metabolizmus dydrogesterónu a DHD zvýšený pri súbežnom podávaní s látkami, o ktorých je známe, že indukujú aktivitu CYP enzýmov, ako napr. antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín), lieky proti infekciám (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz) a prípravky rastlinného pôvodu, napr. s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), šalvie alebo ginkga dvojlaločného.

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory enzýmov cytochrómu, napriek tomu pri súbežnom podávaní so steroidnými hormónmi vykazujú vlastnosti induktorov enzýmov.

Klinicky môže zvýšený metabolizmus dydrogesterónu viesť k zníženiu účinku.

Skúšania *in vitro* ukázali, že dydrogesterón a DHD v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje CYP enzýmy, metabolizujúce liečivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Odhaduje sa, že viac ako 10 miliónov žien bolo počas tehotenstva vystavených dydrogesterónu. Doposiaľ sa neobjavili žiadne známky škodlivého účinku užívania dydrogesterónu počas gravidity.

V literatúre sa u niektorých gestagénov vyskytli hlásenia o súvisi s vyšším rizikom hypospádie. Vzhľadom na prítomnosť rôznorodých faktorov v priebehu gravidity však nemožno vyvodiť žiadny konečný záver týkajúci sa podielu gestagénov na výskyte hypospádií.

Klinické skúšania, počas ktorých bol dydrogesterónom liečený obmedzený počet žien vo včasnom štádiu gravidity, nepreukázali žiadne zvýšenie rizika. Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne ďalšie epidemiologické údaje.

Účinky v predklinických skúšaniach zameraných na embryofetálny a postnatálny vývoj boli v súlade s farmakologickým profilom. Nežiaduce účinky sa vyskytli iba pri expozíciách, ktoré podstatne presahovali maximálnu expozíciu u žien, čo poukazuje na malú relevantnosť z klinického hľadiska (pozri časť 5.3).

Dydrogesterón sa môže užívať počas gravidity, ak je to jasne indikované.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vylučovaní dydrogesterónu do materského mlieka. Skúsenosti s inými gestagénmi naznačujú, že gestagény a ich metabolity v malom množstve prechádzajú do materského mlieka. Riziko pre dieťa nie je známe. Dydrogesterón sa preto nemá podávať počas dojčenia.

Fertilita

Neexistuje dôkaz o tom, že dydrogesterón v terapeutických dávkach znižuje fertilitu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dydrogesterón má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zriedkavo môže dydrogesterón spôsobiť miernu ospalosť a/alebo závrat, najmä v prvých hodinách po užití. Preto je pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u žien užívajúcich dydrogesterón počas klinických skúšaní v indikáciách bez liečby estrogénmi sú migrény/bolesť hlavy, nevoľnosť, menštruačné poruchy a bolestivosť/citlivosť prsníkov.

V klinických skúšaníach a zo spontánnych hlásení sa pri užívaní dydrogesterónu (n=3483) v indikáciách bez liečby estrogénom zaznamenali nasledovné nežiaduce účinky s uvedením frekvencie ich výskytu:

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000
Benígne a malígne nádory vrátane, nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Zväčšenie veľkosti nádorov závislých od gestagénu (napr. meningióm)*
Poruchy krvi a lymfatického systému			Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Psychické poruchy		Depresívna nálada	
Poruchy nervového systému	Migréna, bolesť hlavy	Závrat	Somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	Vracanie	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zmeny pečeňových funkcií (so žltackou, asténiou alebo nevoľnosťou a bolesťou brucha)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergická dermatitída (napr. vyrážka, žihľavka, svrbenie)	Angioedém*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menštruačné poruchy (vrátane metrorágie, menorágie,		Opuch prsníkov

	oligo-/amenorey, dysmenorey a nepravidelná menštruácia) Bolesť a napätie v prsníkoch		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti	

* Nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení, ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaniach boli priradené do frekvencie výskytu „zriedkavé“ na základe skutočnosti, že horný limit 95 % intervalu spoľahlivosti odhadovanej frekvencie nie je vyšší ako $3/x$, kde $x=3483$ (celkový počet žien sledovaných v klinických skúšaniach).

Nežiaduce účinky u dospievajúcich dievčat

Na základe spontánnych hlásení a obmedzených údajov z klinických skúšaní sa u dospievajúcich dievčat predpokladá podobný profil nežiaducich reakcií ako u dospelých žien.

Nežiaduce účinky spojené s liečbou estrogénom + gestagénom (pozri tiež časť 4.4. a súhrn charakteristických vlastností estrogénového lieku):

- rakovina prsníka, endometriálna hyperplázia, karcinóm endometria, karcinóm vaječníkov;
- venózný trombembolizmus;
- infarkt myokardu, ischemická choroba srdca, ischemická cievna mozgová príhoda.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Údaje týkajúce sa predávkovania u ľudí sú obmedzené. Dydrogesterón je po perorálnom podaní dobre tolerovaný (maximálna denná dávka doteraz užitá u ľudí je 360 mg). Neexistuje špecifické antidotum a liečba má byť symptomatická. Tieto informácie platia tiež pri predávkovaní u pacientok v detskom veku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, deriváty pregnandiénu, ATC kód: G03DB01

Dydrogesterón je perorálne aktívny gestagén, ktorý vyvoláva kompletnú sekrečnú premenu estrogénom stimulovaného endometria, čím poskytuje ochranu pred zvýšeným rizikom hyperplázie endometria a/alebo karcinogenézy indukovanej estrogénmi. Je indikovaný vo všetkých prípadoch nedostatku endogénneho progesterónu.

Dydrogesterón nemá estrogénny, androgénny, termogénny, anabolický ani kortikoidný účinok.

Skupina dospievajúcich pacientok

Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že u skupiny pacientok mladších ako 18 rokov je účinnosť dydrogesterónu v úľave od príznakov dysmenorey, premenštruačného syndrómu, dysfunkčného krvácania a nepravidelných cyklov podobná ako u dospelých pacientok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo absorbuje s T_{max} medzi 0,5 a 2,5 hodinami. Absolútna biologická dostupnosť dydrogesterónu (p.o. 20 mg vs 7,8 mg i.v. infúziou) je 28 %.

Nasledovná tabuľka uvádza farmakokinetické parametre dydrogesterónu (D) a 20 α -dihydrodydrogesterónu (DHD) po podaní jednorazovej dávky 10 mg dydrogesterónu:

	D	DHD
C_{max} (ng/ml)	2,1	53,0
AUC_{inf} (ng·h/ml)	7,7	322,0

Distribúcia

Po intravenóznom podaní dydrogesterónu predstavuje distribučný objem v rovnovážnom stave približne 1400 l. Dydrogesterón a DHD sa z viac ako v 90 % viažu na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa dydrogesterón rýchlo metabolizuje na DHD. Koncentrácie hlavného aktívneho metabolitu 20 α -dihydrodydrogesterónu (DHD) dosahujú maximum približne o 1,5 hodiny po podaní dávky. Plazmatické koncentrácie DHD sú v porovnaní s materskou látkou podstatne vyššie. Pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 40 a pomer AUC a C_{max} DHD k dydrogesterónu je 25. Priemerný terminálny polčas dydrogesterónu kolíše medzi 5-7 hodinami a DHD medzi 14-17 hodinami. Spoločným znakom všetkých metabolitov je zachovanie 4,6-dién-3-ón konfigurácie pôvodného liečiva a neprítomnosť 17- α -hydroxylácie. Týmto sa vysvetľuje chýbanie estrogénovej a androgénnej aktivity dydrogesterónu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní značeného dydrogesterónu sa priemerne 63 % dávky vylučuje do moču. Celkový plazmatický klírens je 6,4 l/min. V priebehu 72 h je vylučovanie skončené. DHD je v moči prevažne vo forme konjugátu kyseliny glukurónovej.

Závislosť dávky a času

Farmakokinetika jednorazovej a opakovanej dávky je v rozmedzí dávok 2,5 až 10 mg lineárna. Porovnanie kinetiky 1 dávky a kinetiky opakovanej dávky poukazuje na to, že farmakokinetika dydrogesterónu a DHD sa následkom opakovaných dávok nemení. Rovnovážny stav sa dosiahol po 3 dňoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogenity nepoukazujú na žiadne zvláštne riziko u ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanov poukázali na zvýšený výskyt prominujúcich bradaviek (medzi 11. a 19. dňom života) a hypospádie u samčích potomkov pri použití vysokých dávok neporovnateľných s expozíciou u ľudí. Skutočné riziko hypospádie u ľudí nie je možné určiť zo skúšaní na zvieratách kvôli veľkým druhovým rozdielom v metabolizme u potkanov a ľudí (pozri tiež časť 4.6).

Obmedzené bezpečnostné údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že dydrogesterón má oddiaľujúci účinok na pôrod, čo je v súlade s jeho gestagénovou aktivitou.

Hodnotenie environmentálneho rizika (Environmental risk assessment, ERA)

Štúdie ERA ukázali, že dydrogesterón môže predstavovať potencionálne riziko pre vodné životné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

laktóza, monohydrát
hypromelóza
kukuričný škrob
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Filmový obal:

hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister.
Veľkosť balenia: 20 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať potencionálne riziko pre vodné životné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami alebo vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01YE64
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0379/00-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024