

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duphaston  
10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 111,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.  
Okrągła, obustronnie wypukła, podzielna, biała tabletki powlekana, z napisami „155” po obu stronach linii podziału na jednej stronie tabletki (wymiary: 7 mm).

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Niedobory progesteronu**

- leczenie bolesnego miesiączkowania
- leczenie endometriozy
- leczenie wtórnego braku miesiączki
- leczenie nieregularnych cykli miesiączkowych
- leczenie nieprawidłowych krwawień z macicy
- leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego
- leczenie poronień zagrażających
- leczenie poronień nawykowych
- leczenie bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego

##### **Hormonalna terapia zastępcza**

Przeciwdziałanie wpływowi nie zrównoważonego stężenia estrogenu na błonę śluzową macicy, podawanemu w ramach hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą, z zaburzeniami spowodowanymi przez naturalną lub indukowaną chirurgicznie menopauzę.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie, schemat leczenia i czas trwania leczenia może być dostosowany do ciężkości zaburzenia i odpowiedzi klinicznej.

Bolesne miesiączkowanie: 10 mg lub 20 mg na dobę od 5 do 25 dnia cyklu.

Endometrioza: 10 mg do 30 mg na dobę od 5 do 25 dnia cyklu lub w sposób ciągły.

Nieprawidłowe krwawienie z macicy: jeśli leczenie jest rozpoczynane w celu zatrzymania krwawienia, należy podawać 20 mg lub 30 mg dydrogesteronu na dobę przez okres do 10 dni.

Przy podawaniu w sposób ciągły, należy stosować 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę w czasie drugiej części cyklu miesięczkowego. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od indywidualnej długości cyklu miesięczkowego każdej pacjentki.

Krwawienie z odstawienia występuje, jeśli wzrost endometrium został wcześniej wystarczająco pobudzony przez endogenny lub egzogenny estrogen.

Wtórny brak miesiączki: należy podawać 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę przez 14 dni drugiej części założonego cyklu miesięczkowego w celu uzyskania optymalnej przemiany wydzielniczej endometrium, wcześniej wystarczająco pobudzonego przez endogenny lub egzogenny estrogen.

Zespół napięcia przedmiesiączkowego: 10 mg dwa razy na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od długości cyklu miesięczkowego pacjentki.

Nieregularne cykle: 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od długości cyklu miesięczkowego pacjentki.

Poronienie zagrażające: dawka początkowa do 40 mg w pojedynczej dawce, a następnie 20 mg lub 30 mg na dobę do ustąpienia objawów.

Poronienie nawykowe: 10 mg dydrogesteronu dwa razy na dobę do 12 tygodnia ciąży.

Bezpłodność związana z niewydolnością ciała żółtego: 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej trzy kolejne cykle.

#### Hormonalna terapia zastępcza:

- Terapia ciągła sekwencyjna: estrogen podawany jest w sposób ciągły i dodawana jest jedna tabletką 10 mg dydrogesteronu na dobę w trakcie ostatnich 14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.
- Terapia cykliczna: estrogen jest podawany cyklicznie z przerwami w przyjmowaniu produktu leczniczego, zwykle przez 21 dni z 7 dniami przerwy. Jedna tabletką dydrogesteronu 10 mg na dobę jest dodawana przez ostatnie 12–14 dni terapii estrogenowej.
- W zależności od odpowiedzi klinicznej dawka może być zwiększona do 20 mg dydrogesteronu na dobę.

Nie poleca się stosowania dydrogesteronu przed pierwszą miesiączką. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dydrogesteronu u młodzieży w wieku 12-18 lat. Obecnie dostępne dane zostały przedstawione w rozdziale 4.8 i 5.1, jednak nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej.

#### Droga podania

Podanie doustne.

Przy przyjmowaniu większych dawek, tabletki powinny być zażywane w równych dawkach rozłożonych w ciągu dnia.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznanie lub uzasadnione podejrzenie występowania nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej przyczynie
- W przypadku równoczesnego stosowania estrogeneru z dydrogesteronem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania estrogenów.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia dydrogesteronem nieprawidłowych krwawień z pochwy należy wyjaśnić ich etiologię. W trakcie pierwszych miesięcy terapii mogą pojawić się krwawienia i plamienia. W przypadku pojawienia się tych objawów dopiero po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymywania się ich po przerwaniu leczenia należy przeprowadzić badania mające na celu rozpoznanie ich przyczyny. Badania te mogą obejmować wykonanie biopsji błony śluzowej macicy w celu wykluczenia nowotworu złośliwego.

#### Stany, które wymagają obserwacji

Pacjentkę należy poddawać ścisłej obserwacji, jeżeli występują u niej, występowały w przeszłości, uległy nasileniu w trakcie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, jakiegokolwiek z wymienionych poniżej stanów chorobowych. W trakcie leczenia dydrogesteronem może dojść do nawrotu lub pogorszenia następujących stanów chorobowych, które mogą spowodować przerwanie leczenia:

- porfiria
- depresja
- nieprawidłowe wartości wyników prób czynnościowych wątroby z powodu ostrej lub przewlekłej choroby wątroby

#### Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą przypadku stosowania dydrogesteronu w skojarzeniu z estrogenem w czasie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ):

Patrz również ostrzeżenia i środki ostrożności w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego estrogen.

W przypadkach leczenia objawów związanych z przekwitaniem, HTZ powinna być rozpoczynana jedynie wtedy, gdy objawy te powodują pogorszenie jakości życia. Zawsze powinno rozważyć się ryzyko i spodziewane korzyści związane z leczeniem. Oceny takiej powinno dokonywać się przynajmniej raz w roku, a terapia powinna być kontynuowana, tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnego przekwitania są ograniczone. Jednakże, ze względu na niskie ryzyko bezwzględne u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentek może być korzystniejszy niż u starszych kobiet.

#### Badanie lekarskie /obserwacja

Przed pierwszorazowym lub ponownym zastosowaniem HTZ należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Wskazane jest wykonanie badania przedmiotowego (w tym narządów miednicy i piersi) w celu zidentyfikowania przeciwwskazań lub stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych, których częstość powinna być uzależniona od indywidualnych potrzeb. Pacjentki powinny być poinformowane, o konieczności zgłoszenia lekarzowi lub pielęgniarce wszelkich zaobserwowanych przez nie zmian w obrębie piersi (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, powinny być wykonywane

zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb.

#### Rozrost i rak błony śluzowej macicy

U kobiet z zachowaną macicą wzrasta ryzyko rozrostu i rozwoju raka błony śluzowej macicy, gdy długotrwale są stosowane same estrogeny.

U kobiet z zachowaną macicą cykliczne dodanie progestagenu takiego jak dydrogesteron przez co najmniej 12 dni w miesiącu, w cyklu 28-dniowym, lub terapia metodą ciągłą złożoną estrogenem z progestagenem może zapobiec zwiększeniu ryzyka wystąpienia raka endometrium występującemu w HTZ z zastosowaniem samych estrogenów.

#### Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen: Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach.

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej. HTZ, szczególnie obejmująca skojarzone stosowanie estrogenów i progestagenów, prowadzi do wzrostu gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną.

#### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ wiąże się z 1,3 - 3 krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ŻChZZ jest większe w czasie pierwszego roku stosowania HTZ niż w latach późniejszych.

U pacjentek ze skłonnością do zakrzepów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone. HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. Dlatego też, HTZ jest przeciwwskazana w tej grupie pacjentek.

Rozpoznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże operacje chirurgiczne, przedłużone unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), ciążę, okres połogu, toczeń rumieniowaty układowy i raka. Nie ma jednoznacznych ustaleń dotyczących potencjalnego wpływu żyłaków na wystąpienie epizodu ŻChZZ.

U wszystkich pacjentów po operacji chirurgicznej, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę ŻChZZ. W przypadku przewidywanego przedłużonego unieruchomienia po zabiegu operacyjnym zaleca się odstawienie HTZ na cztery do sześciu tygodni wcześniej. Leczenie można wznowić po powrocie pacjentki do pełnej aktywności ruchowej.

U pacjentek bez ŻChZZ w wywiadzie, u których wystąpiły przypadki zakrzepicy w młodym wieku u krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa można zaproponować badania przesiewowe po dokładnym przedstawieniu ich ograniczeń (badania przesiewowe wykrywają tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli zaburzenia zakrzepowe, które spowodowały zakrzepicę zostaną stwierdzone wśród członków najbliższej rodziny lub zaburzenie zostało sklasyfikowane jako ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwwzakrzepowe należy szczególnie dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed włączeniem HTZ.

W przypadku wystąpienia ŻChZZ po rozpoczęciu leczenia HTZ należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem po stwierdzeniu potencjalnych objawów ŻChZZ (np. bolesnego obrzęku nóg, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

#### Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane, kontrolowane badania nie potwierdziły ochronnego wpływu stosowania HTZ złożonej (z zastosowaniem estrogenu i progestagenu) oraz samym estrogenem na zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego u kobiet z lub bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca.

Leczenie skojarzone estrogenem z progestagenem: względne ryzyko choroby niedokrwiennej serca w czasie stosowania HTZ estrogenem w skojarzeniu z progestagenem jest nieznacznie zwiększone. Początkowe bezwzględne ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest silnie zależne od wieku. Liczba nowych przypadków wystąpienia choroby niedokrwiennej serca z powodu stosowania estrogenów z progestagenami jest bardzo mała u zdrowych kobiet zbliżających się do menopauzy, ale wzrasta wraz z wiekiem.

#### Niedokrwienny udar mózgu

Leczenie skojarzone estrogenem z progestagenem i samym estrogenem jest związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub z upływem czasu od menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że początkowe ryzyko wystąpienia udaru jest silnie zależne od wieku, ryzyko całkowite udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrośnie wraz z wiekiem.

#### Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane z badań *in vitro* wskazują, że główny szlak metaboliczny prowadzący do powstania głównego aktywnego farmakologicznie metabolitu 20  $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) jest katalizowany przez aldo-keto reduktazę 1C (AKR 1C) w ludzkim cytozolu. Obok metabolizmu cytozolowego istnieje metabolizm przez cytochrom P450 (głównie izoenzym CYP3A4), prowadzący do powstania kilku innych metabolitów. Główny aktywny metabolit DHD jest substratem do przemian metabolicznych przez izoenzym CYP3A4.

Z tego powodu metabolizm dydrogesteronu i DHD może ulec przyspieszeniu przy jednoczesnym stosowaniu substancji indukujących aktywność enzymów cytochromu, takich jak: produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), przeciwzakazne (np. ryfampicyna, ryfabutylna, newirapina, efawirenz) i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), szałwię i miłorząb.

Rytonawir i nelfinawir pomimo, że znane są jako silne inhibitory enzymów cytochromu, to stosowane równocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.

Efektem klinicznym zwiększonego metabolizmu dydrogesteronu może być zmniejszenie skuteczności jego działania.

Badania *in vitro* wykazały, że dydrogesteron i DHD w istotnych klinicznie stężeniach nie hamują ani nie pobudzają izoenzymów cytochromu P450 odpowiadających za metabolizm innych produktów leczniczych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Szacuje się, że na działanie dydrogesteronu w czasie ciąży było eksponowanych więcej niż 10 milionów kobiet. Dotychczas nie uzyskano żadnych danych wskazujących na szkodliwy wpływ stosowania dydrogesteronu w trakcie ciąży.

Istnieją doniesienia literaturowe łączące stosowanie niektórych progestagenów ze zwiększeniem ryzyka spodziewania. Jednakże z powodu czynników zakłócających występujących w czasie ciąży nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu stosowania progestagenów na występowanie spodziewania. Badania kliniczne z udziałem ograniczonej liczby kobiet leczonych dydrogesteronem we wczesnej ciąży nie wykazały jakiegokolwiek zwiększenia ryzyka spodziewania. Dotychczas nie są znane żadne inne dane epidemiologiczne na ten temat.

Wyniki nieklinicznych badań dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego i rozwoju pourodzeniowego pozostawały w zgodzie z profilem farmakologicznym dydrogesteronu. Działania niepożądane wystąpiły tylko w przypadku dawek znacznie przekraczających dawki maksymalne dla ludzi, wskazując na mały związek z zastosowaniem klinicznym (patrz rozdział 5.3).

Dydrogesteron może być przepisywany kobietom w czasie ciąży, jeżeli występują wskazania do stosowania.

##### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania dydrogesteronu do mleka kobiet karmiących piersią. Badania dotyczące innych progestagenów wykazały, że progestageny i ich metabolity przenikają w niewielkiej ilości do mleka kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo czy w związku z tym istnieje ryzyko dla dziecka. Dlatego też, dydrogesteron nie powinien być stosowany w czasie laktacji.

##### Płodność

Brak dowodów świadczących, że dydrogesteron stosowany w dawkach terapeutycznych zmniejsza płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Dydrogesteron wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Rzadko dydrogesteron może powodować niewielką senność i (lub) zawroty głowy, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku godzin po zastosowaniu. Dlatego też, należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentek przyjmujących dydrogesteron w czasie badań klinicznych we wskazaniach do stosowania bez estrogenu to: migrena, bóle głowy, nudności, zaburzenia miesiączkowania, bolesność i (lub) tkliwość piersi.

W czasie badań klinicznych z zastosowaniem dydrogesteronu (n=3483) we wskazaniach do stosowania bez estrogenu oraz ze zgłoszeń spontanicznych zaobserwowano następujące działania niepożądane z częstością podaną poniżej:

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyst często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Zwiększenie wielkości nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość hemolityczna*
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Migreny, bóle głowy	Zawroty głowy	Senność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	Wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby (z żółtaczką, osłabieniem lub złym samopoczuciem i bólami brzucha)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Alergiczne reakcje skórne (np. wysypka, świąd, pokrzywka)	Obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania (takie jak: krwotok maciczny, obfite krwawienie, skąpe miesiączki, brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, nieregularne miesiączki) Bolesność i (lub) tkliwość piersi		Obrzęk piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęki

Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	
-----------------------	--	------------------------	--

\*Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych, które nie były obserwowane w trakcie badań klinicznych zostały zakwalifikowane do częstości "rzadko", ponieważ oszacowana częstość ich występowania była niższa od górnej granicy 95% przedziału ufności, który wynosił 3/x, gdzie x=3483 (całkowita liczba pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych).

#### Działania niepożądane w populacji młodzieży

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych i ograniczonych danych z badań klinicznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa u młodzieży będzie podobny do obserwowanego u dorosłych.

#### Działania niepożądane związane z leczeniem estrogenem z progestagenem (patrz także punkt 4.4 i Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego estrogen):

- Rak piersi, rozrost błony śluzowej macicy, rak błony śluzowej macicy, rak jajnika
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)
- Zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny mózgu

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Istnieje niewiele danych na temat przedawkowania tego produktu leczniczego u ludzi. Dydrogesteron był dobrze tolerowany po podaniu doustnym (maksymalna dawka dobową, która została dotychczas przyjęta przez człowieka, wynosi 360 mg). Nie istnieją swoiste odtrutki i leczenie powinno mieć charakter objawowy. Informacja ta dotyczy również przedawkowania u dzieci.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny, pochodne pregnadienu, dydrogesteron.

Kod ATC: G03DB01

Dydrogesteron jest progestagenem aktywnym po podaniu doustnym. Powoduje przemianę wydzielniczą endometrium, w macicy poddanej uprzednio działaniu estrogenu, dzięki czemu chroni przed zwiększaniem przez estrogen ryzyka rozrostu endometrium i (lub) raka endometrium. Jest wskazany do stosowania we wszystkich przypadkach niedoboru endogennego progesteronu. Dydrogesteron nie wywiera działania estrogenowego, androgenowego, termogennego, anabolicznego i kortykosteroidowego.



### Populacja młodzieży

Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że w populacji pacjentek w wieku < 18 lat dydrogesteron jest równie skuteczny jak u dorosłych w łagodzeniu objawów bolesnego miesiączkowania, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, nieprawidłowych krwawień z macicy i nieregularnych cykli miesiączkowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym dydrogesteron ulega szybkiemu wchłanianiu, a  $T_{max}$  wynosi pomiędzy 0,5 godziny a 2,5 godziny. Całkowita biodostępność dydrogesteronu (podanie doustne 20 mg versus podanie dożylnie 7,8 mg) wynosi 28%.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości farmakokinetyczne dla dydrogesteronu (D) i dihydrodydrogesteronu (DHD) po podaniu pojedynczej dawki 10 mg:

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

### Dystrybucja:

Po podaniu dożylnym dydrogesteronu objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 1400 l. Dydrogesteron i DHD wiążą się z białkami osocza w > 90%.

### Metabolizm:

Po podaniu doustnym dydrogesteron jest szybko metabolizowany do DHD. Najwyższe stężenie głównego metabolitu 20  $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) występuje po około 1,5 godziny po przyjęciu produktu leczniczego. Stężenie DHD w osoczu jest znacznie większe niż dydrogesteronu. Stosunek  $AUC$  i  $C_{max}$  DHD do  $AUC$  i  $C_{max}$  dydrogesteronu wynosi odpowiednio 40 i 25. Średni okres półtrwania dydrogesteronu i DHD wynosi odpowiednio: od 5 do 7 oraz od 14 do 17 godzin. Zwykle w procesie metabolizowania dochodzi do zachowania konfiguracji 4,6 dien-3-jeden i nie występuje proces 17  $\alpha$ -hydroksylacji. Z tego powodu dydrogesteron nie wykazuje aktywności estrogenowej i androgenowej.

### Eliminacja:

Po podaniu doustnym znakowanego dydrogesteronu, przeciętnie ok. 63% dawki przenika do moczu. Całkowity klirens osoczowy wynosi 6,4 l/min.

W ciągu 72 godz. produkt leczniczy zostaje wydalony całkowicie. W moczu DHD jest obecny głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

### Zależność dawki i czasu:

Farmakokinetyka dawki pojedynczej i wielokrotnej w zakresie od 2,5 mg do 10 mg po podaniu doustnym jest liniowa. Porównanie kinetyki dawki pojedynczej i wielokrotnej wykazało, że farmakokinetyka dydrogesteronu i DHD nie zmienia się w wyniku wielokrotnego podawania produktu leczniczego. Stan równowagi został osiągnięty po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane uzyskane ze standardowych badań przedklinicznych dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i wielokrotnej, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego wykazały brak ryzyka dla ludzi. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozmnażanie się szczurów wykazały zwiększenie częstości występowania powiększonych brodawek sutkowych (pomiędzy 11, a 19. dniem życia) i spodziewania u potomstwa płci męskiej po podaniu dawek znacznie większych w stosunku do dawek stosowanych u ludzi. Obecnie nie jest możliwe określenie ryzyka występowania spodziewania u ludzi

na podstawie badań na zwierzętach z powodu dużych różnic w metabolizmie szczurów i ludzi (patrz punkt 4.6).

Ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczących bezpieczeństwa sugerują, że dydrogesteron wywiera opóźniający wpływ na poród, co jest zgodne z danymi na temat jego działania progestagennego.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że dydrogesteron może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, hypromeloza, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian,

Otoczka: Opadry Y-1-7000: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

20 tabletek w blistrze z PVC/Al lub PVC/PVDC/Al, 1 blister w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Leków, których już się nie używa, nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House  
Spencer Dock, Park Lane  
Dublin 1, D01 YE64  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8685

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.02.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**