

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Duphaston 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg didrogesterona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 111,1 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom, s jedne strane tablete utisnuta je oznaka 155 s obje strane crte (veličina tablete 7 mm).

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Dismenoreja
- Endometrioza
- Sekundarna amenoreja
- Neredovit menstrualni ciklus (anovulacijsko krvarenje) - periodično liječenje u svrhu prevencije nuspojava neoponiranih estrogena, a uz prethodno isključenje poznatih etioloških čimbenika anovulacijskih krvarenja i odsustvo eventualne ciljane terapije
- Prijeteći i habitualni pobačaj - isključivo u nedostatku mikroniziranog progesterona i uz oprez
- Hormonsko nadomjesno liječenje - u svrhu suzbijanja utjecaja estrogena na endometrij pri hormonskoj nadomjesnoj terapiji u žena s očuvanom maternicom kod poremećaja nastalih prirodnim putem ili kod kirurškim putem inducirane menopauze.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje, raspored i trajanje liječenja potrebno je prilagoditi težini poremećaja kojeg treba liječiti te individualnom kliničkom odgovoru.

Dismenoreja

10 ili 20 mg didrogesterona (jedna ili dvije tablete) na dan od 5. do 25. dana menstrualnog ciklusa.

Endometrioza

10 do 30 mg didrogesterona (jedna do tri tablete) na dan od 5. do 25. dana ciklusa ili kontinuirano.

Sekundarna amenoreja

10 mg didrogesterona (jedna tableta) na dan, kroz 14 dana tijekom druge polovice teoretskog menstruacijskog ciklusa kako bi se postigla optimalna sekrecijska transformacija endometrija koji je bio adekvatno potaknut endogenim ili egzogenim estrogenom.

Neredovit menstruacijski ciklus (anovulacijsko krvarenje)

Kada se liječenje započinje radi zaustavljanja krvarenja, uzima se 20 mg (dvije tablete) lijeka Duphaston na dan tijekom pet do sedam dana.

Za kontinuirano liječenje potrebno je uzimati 10 mg (jedna tableta) lijeka Duphaston na dan tijekom druge polovice menstruacijskog ciklusa. Prvi dan i trajanje liječenja ovisit će o individualnom trajanju menstruacijskog ciklusa.

Prijeteći pobačaj

Može se uzeti početna doza do 40 mg didrogesterona (četiri tablete) i odmah nakon toga po 10 mg didrogesterona (jedna tableta) svakih 8 sati do povlačenja simptoma. Djelotvornu dozu treba nastaviti davati još tjedan dana nakon nestanka simptoma, nakon čega se može postupno smanjivati. Vrate li se simptomi, liječenje treba odmah nastaviti dozom koja se pokazala djelotvornom.

Habitualni pobačaj

10 mg didrogesterona (jedna tableta) dva puta na dan do 12. tjedna trudnoće. Liječenje po mogućnosti treba početi prije začeća. Ako se tijekom liječenja jave znaci prijetecćeg pobačaja, liječenje treba nastaviti kako je opisano za tu indikaciju.

Hormonsko nadomjesno liječenje

- Kontinuirano sekvencijsko liječenje: estrogen se dozira kontinuirano, a 10 mg (jedna tableta) didrogesterona se dodaje tijekom drugih 14 dana 28-dnevnog menstruacijskog ciklusa.
- Cikličko liječenje: kada se estrogen dozira ciklički, obično kroz 21 dan s prekidima liječenja od 7 dana, didrogesteron se dodaje tijekom zadnjih 12 do 14 dana liječenja estrogenom u dozi od 10 mg (jedna tableta) ili do maksimalno 7 dana u dozi od 20 mg (dvije tablete).

Primjenu kombinirane estrogenske/progestagenske terapije kod postmenopauzalnih žena treba ograničiti na najnižu djelotvornu dozu kroz najkraće vrijeme za postizanje terapijskog cilja, a individualne rizike u svake žene treba povremeno ponovno procijeniti (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

- Ne postoji značajna primjena didrogesterona prije nastupa menarhe. Nije utvrđena sigurnost i učinkovitost primjene didrogesterona u adolescentica u dobi od 12 do 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8. i 5.1., ali ne postoje preporuke za doziranje u toj dobnoj skupini.

Način primjene

Kroz usta.

Pri primjeni većih doza primjenu tableta treba ravnomjerno raspodijeliti tijekom dana.

4.3. Kontraindikacije

Duphaston se ne smije davati u slučaju:

poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
poznate ili suspektne novotvorine ovisne o progestagenu (npr. meningeom)
vaginalnog krvarenja nepoznate etiologije

- teških poremećaja jetrene funkcije, tumora jetre (postojećih ili u anamnezi), Dubin Johnsonova sindroma, Rotorova sindroma, žutice
- rijetkih poremećaja za koje je poznato da su podložni utjecaju spolnih hormona i koji se javljaju ili pogoršavaju tijekom trudnoće, odnosno pri uzimanju spolnih hormona - tu se ubrajaju jaki pruritus, kolestatska žutica, gestacijski herpes, porfirija i otoskleroza
- kontraindikacije za primjenu estrogena treba uzeti u obzir u kombiniranoj terapiji s didrogesteronom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja didrogesteronom u slučaju nenormalna krvarenja potrebno je razjasniti uzrok krvarenja. Tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja može doći do probojnog ili točkastog krvarenja. Ukoliko se probojno ili točkasto krvarenje pojavi nakon nekog vremena liječenja ili nastavi nakon što je liječenje prekinuto, potrebno je istražiti uzrok, što može uključivati i biopsiju endometrija kako bi se isključile maligne promjene.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, ako je prije postojalo i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, biti će potrebno pažljivo nadzirati bolesnicu. Treba uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponovno javiti ili pogoršati za vrijeme liječenja didrogesteronom te je potrebno razmotriti prekid liječenja:

porfirija

depresija

abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije uzrokovane akutnom ili kroničnom bolešću jetre (liječenje didrogesteronom je manje često bilo povezano s promjenama funkcije jetre, ponekad popraćeno kliničkim simptomima - oprez je potreban do urednog nalaza testova, a u slučaju teškog poremećaja funkcije jetre liječenje treba prekinuti, vidjeti dio 4.3.).

Sljedeća se posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi odnose na primjenu didrogesterona u kombinaciji s estrogenom pri hormonskom nadomjesnom liječenju (HNL):

Vidjeti također dio 4.4. Sažetka opisa svojstava lijeka istodobno primjenjivanog estrogenskog pripravka.

Pri liječenju postmenopauzalnih simptoma, hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) treba započeti samo ako simptomi nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima valja najmanje jednom godišnje pažljivo procijeniti rizike i koristi HNL-a, a primjenu nastaviti samo ako korist liječenja nadmašuje rizike.

Podaci o rizicima primjene HNL-a u liječenju prijevremene menopauze su ograničeni. Međutim, s obzirom na mali apsolutni rizik u mlađih žena, omjer koristi i rizika može biti povoljniji u mlađih nego u starijih žena.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka ili ponovne primjene HNL-a nakon prethodnog prekida, treba uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu. Fizički pregled (uključujući ginekološki pregled i pregled dojki) treba biti usmjeren anamnezom, kontraindikacijama te upozorenjima i mjerama opreza pri upotrebi. Tijekom liječenja preporučuju se redoviti pregledi, a njihovu učestalost i vrstu treba individualno prilagoditi svakoj ženi. Ženama treba savjetovati koje promjene na dojkama trebaju prijaviti svome liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti odlomak 'Karcinom dojke' u tekstu ispod). Treba provoditi pretrage, uključujući prikladne pretrage vizualizacije, npr. mamografiju, u skladu s prihvaćenim smjernicama, uzimajući u obzir individualne kliničke potrebe svake žene.

Hiperplazija i karcinom endometrija

Dugotrajna primjena samog estrogena povećava rizik razvoja hiperplazije i karcinoma

endometrija u žena s očuvanom maternicom. Ovo povećanje rizika povezano s hormonskim nadomjesnim liječenjem samo estrogenom može se spriječiti istodobnom primjenom progestagena poput didrogesterona, ciklički tijekom najmanje 12 dana mjesečno/28-dnevni ciklus ili kontinuirano u kombiniranom liječenju estrogenom i progestagenom u nehisterektomiranih žena.

Karcinom dojke

Sveukupni podaci pokazuju na povećani rizik od razvoja karcinoma dojke u žena koje uzimaju kombinirano HNL estrogenom i progestagenom ili HNL samo estrogenom, a koji je ovisan o duljini trajanja HNL-a.

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom: Randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje "Inicijativa za zdravlje žena" (eng. *Women's Health Initiative Study* - WHI) i meta-analiza prospektivnih epidemioloških ispitivanja, konzistentni su u nalazu povećanog rizika od razvoja karcinoma dojke u žena koje su kao HNL uzimale kombinaciju estrogena i progestagena, a koji postaje očit nakon približno 3 (1-4) godine primjene. Rezultati velike meta-analize pokazali su da će se nakon prestanka liječenja povećani rizik s vremenom smanjiti, a vrijeme potrebno za povratak na početnu vrijednost ovisi o trajanju prethodne primjene HNL-a. Kada se HNL primjenjivao dulje od 5 godina, rizik može trajati 10 ili više godina. HNL, osobito kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom, povećava gustoću mamografskih snimaka što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje karcinoma dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke. Epidemiološki dokazi na osnovi velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) koja sadrži samo estrogen ili kombinaciju estrogena i progestagena, što postaje vidljivim unutar 5 godina od početka uporabe, dok se rizik s vremenom smanjuje nakon prestanka primanja terapije. Neke druge studije, uključujući studiju WHI, ukazuju na to da uporaba kombinirane hormonske nadomjesne terapije (HNT) može biti povezana sa sličnim ili neznatno manjim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Venska tromboembolija

HNL je povezan s 1,3 do 3 puta povećanim rizikom razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvih događaja je vjerojatnija u prvoj godini primjene HNL-a nego kasnije.

Žene s poznatim trombofilijским poremećajima imaju povećan rizik za razvoj VTE. HNL može dodatno povećati ovaj rizik. HNL je stoga kontraindiciran u tih bolesnica.

Općenito poznati čimbenici rizika za VTE uključuju primjenu estrogena, stariju životnu dob, veći operativni zahvat, produljenu imobilizaciju, pretilost (indeks tjelesne mase - BMI >30 kg/m²), trudnoću/poslijeporođajno razdoblje, sistemski lupus eritematosus (SLE) i karcinom. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena kod VTE.

Kao i u svih bolesnika u poslijeoperativnom razdoblju, pozornost valja posvetiti provođenju profilaktičkih mjera sprječavanja VTE. Kad se nakon elektivnog operativnog zahvata očekuje produljena imobilizacija, preporučuje se privremeno prekinuti HNL 4-6 tjedana prije zahvata. Sve dok se ne postigne potpuna mobilnost, liječenje ne treba ponovno započinjati.

Kod žena bez VTE u osobnoj anamnezi, ali s obiteljskom anamnezom tromboze članova obitelji u prvom koljenu u ranoj dobi, predlaže se napraviti pretrage pomno uzimajući u obzir njihova ograničenja (pregledom se može otkriti samo dio trombofilijских poremećaja). Ukoliko se otkrije trombofilijски poremećaj, izoliran od tromboze u članova obitelji, ili ako je poremećaj težak (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C, ili kombinacija

poremećaja), HNL je kontraindiciran.

Žene koje su na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji, zahtijevaju pomnu procjenu odnosa rizika i koristi primjene HNL-a.

Ako VTE nastane na početku liječenja, nužno je prekinuti uzimanje lijeka. Bolesnicama treba reći da se obrate svom liječniku odmah nakon što postanu svjesne mogućih simptoma tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsima, otežano disanje).

Bolest koronarnih arterija

Iz rezultata randomiziranih kontroliranih ispitivanja nema dokaza koji govore o zaštitnom učinku nastanka infarkta miokarda u žena s ili bez bolesti koronarnih arterija koje su na hormonskom nadomjesnom liječenju kombinacijom estrogena i progestagena ili samo estrogenom.

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom: Relativni rizik pojave bolesti koronarnih arterija blago je povećan tijekom kombiniranog HNL-a estrogenom i progestagenom. S obzirom na to da je osnovni apsolutni rizik pojave bolesti koronarnih arterija jako ovisan o dobi, broj dodatnih slučajeva bolesti koronarnih arterija zbog primjene estrogena i progestagena je jako nizak u zdravih žena blizu menopauze, ali se povećava sa starijom životnom dobi.

Ishemijski moždani udar

Kombinirano liječenje estrogenom i progestagenom te liječenje samo estrogenom povezano je s povećanjem rizika ishemijskog moždanog udara do 1,5 puta. Relativni rizik se ne mijenja s dobi ili vremenom proteklom od menopauze. Ipak, s obzirom na to da osnovni rizik od moždanog udara jako ovisi o životnoj dobi, ukupan rizik od moždanog udara u žena na HNL-u povećat će se s dobi.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kad se didrogesteron koristi u kombinaciji s estrogenom, liječenje treba prekinuti u slučaju abnormalnih nalaza jetrene funkcije, pojave li se tromboembolijski poremećaji ili krvni tlak znatno poraste.

In vitro podaci ukazuju na to da je glavni metabolički put kojim nastaje glavni farmakološki aktivni metabolit 20 α -dihidrodidrogesteron (DHD) kataliziran aldo-keto-reduktazom 1C (AKR 1C) u humanom citosolu. Uz citosolni metabolizam postoje metaboličke pretvorbe izoenzimima citokroma P450 (CYP), gotovo isključivo putem CYP3A4, čime nastaje nekoliko manje bitnih metabolita. Glavni metabolit DHD supstrat je za metaboličku pretvorbu putem CYP3A4. Stoga metabolizam didrogesterona i DHD-a može biti povećan pri istodobnoj primjeni tvari za koje se zna da induciraju CYP enzime, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) i biljni preparati koji sadrže npr. gospinu travu (*Hypericum perforatum*), kadulju ili ginko bilobu.

Ritonavir i nelfinavir, iako poznati kao snažni inhibitori enzima citokroma, pokazuju suprotna enzim-inducirajuća svojstva kada se primjenjuju istodobno sa steroidnim hormonima.

Klinički, povećan metabolizam didrogesterona može dovesti do smanjenja učinka.

In vitro ispitivanja su pokazala da didrogesteron i DHD ne inhibiraju niti induciraju CYP enzime koji metaboliziraju lijekove u klinički značajnim koncentracijama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Procjenjuje se da je više od 10 milijuna žena uzimalo didrogesteron za vrijeme trudnoće. Do sada nije bilo znakova koji bi upućivali na njegovo štetno djelovanje u trudnoći.

U literaturi je zabilježeno da su neki progestageni povezani s povećanjem rizika pojave hipospadije. No, s obzirom na sve faktore koji bi tome mogli pridonijeti tijekom trudnoće, ne može se izvesti konačni zaključak o doprinosu progestagena hipospadiji. Klinička ispitivanja, gdje je ograničen broj žena bio liječen didrogesteronom u ranoj trudnoći, nisu pokazala nikakvo povećanje rizika. Daljnji epidemiološki podaci nisu dostupni.

Učinci u nekliničkim embriofetalnim i postnatalnim razvojnim ispitivanjima bili su u skladu s farmakološkim profilom. Neželjeni učinci su se pojavili samo pri izloženosti koja znatno prelazi maksimalnu dozvoljenu izloženost za ljude, što upućuje na mali značaj za kliničku uporabu (vidjeti dio 5.3.).

Didrogesteron se može primjenjivati tijekom trudnoće ako je njegova primjena jasno indicirana.

Dojenje

Ne postoje podaci o izlučivanju didrogesterona u majčino mlijeko. Iskustva s drugim progestagenima upućuju na to da progestageni i njihovi metaboliti prelaze u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato postoji li rizik za dijete. Stoga se didrogesteron ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dokaza da didrogesteron u terapijskoj dozi smanjuje plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Didrogesteron ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ponekad može izazvati blagu pospanost i/ili omaglicu, pogotovo unutar nekoliko sati nakon primjene. Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bolesnica liječenih didrogesteronom u indikacijama bez istodobnog liječenja estrogenom su migrena/glavobolja, mučnina, poremećaji menstrualnog ciklusa i bolne/osjetljive dojke.

Sljedeće nuspojave prijavljene su s niže navedenim učestalostima tijekom kliničkih ispitivanja didrogesterona (n=3483) u indikacijama bez istodobnog liječenja estrogenom i nakon stavljanja u promet:

MedDRA organski sustav	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Rijetko ≥1/10000 i <1/1000
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući			povećanje novotvorina ovisnih o

ciste i polipe)			progestagenu (npr. meningeom)*
Poremećaji krvi i limfnog sustava			hemolitička anemija*
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, migrena	omaglica	pospanost
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje	
Poremećaji jetre i žuči		poremećaj funkcija jetre (žutica, astenija ili slabost te bol u trbuhu)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alergijski dermatitis (npr. osip, svrbež, urtikarija)	angioedem*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaji menstrualnog ciklusa (uključujući metroragiju, menoragiju, oligo-/amenoreju, dismenoreju i neredovite menstruacije), bolne/osjetljive dojke		oticanje dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			edem
Pretrage		povećanje tjelesne mase	

* Nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, svrstane su pod učestalost „rijetko“ na temelju činjenice da gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti za procjenu učestalosti nije viša od 3/x, gdje je x=3483 (ukupan broj ispitanika u kliničkim ispitivanjima).

Nuspojave u adolescentica

Na temelju nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet i ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja, očekuje se da će profil nuspojava u adolescentica biti sličan onome u odraslih.

Nuspojave povezane s estrogensko/progestagenskim liječenjem (također vidjeti dio 4.4., kao i informacije vezane za primjenu estrogenskih pripravaka):

- karcinom dojke, hiperplazija endometrija, karcinom endometrija, karcinom jajnika
- venska tromboembolija
- infarkt miokarda, bolest koronarnih arterija, ishemijski moždani udar

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Didrogesteron se dobro podnosi nakon oralne primjene (do sada je u ljudi najveća uzeta dnevna doza 360 mg). Nema specifičnog antidota, liječenje bi trebalo biti simptomatsko. Ovi podaci su također primjenjivi i na predoziranje u djece.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; Derivati pregnandiena.

ATK oznaka: G03DB01

Didrogesteron je oralno aktivan progestagen koji stvara potpuno sekretoran endometrij maternice koja je aktivirana estrogenom, dovodeći time do zaštite od porasta rizika hiperplazije endometrija i/ili karcinogeneze izazvane estrogenima. Indiciran je u svim slučajevima nedostatka endogenog progesterona. Didrogesteron nema estrogenih, androgenih, termogenih, anaboličkih niti kortikoidnih svojstava.

Didrogesteron je selektivni progestagen koji u brojnim aspektima može nadomjestiti progesteron. Progestageni učinci didrogesterona praktički su ograničeni na endometrij, rodnicu i sluznicu vrata maternice.

Didrogesteron ne potiskuje ovulaciju. To znači da je za vrijeme terapije didrogesteronom, pri indikacijama koje nisu povezane s trudnoćom, moguće začeće. U žena u peri- i postmenopauzi nadomještanje estrogena dovodi do stimulacije endometrija. Cikličkom primjenom didrogesterona u žena s endometrijem koji je aktiviran estrogenom, epitel maternice ulazi u sekrecijsku fazu.

Adolescentska populacija

Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je didrogesteron učinkovit u ublažavanju simptoma dismenoreje, predmenstrualnog sindroma, disfunkcijskog krvarenja maternice i neredovitog menstruacijskog ciklusa u populaciji bolesnica mlađih od 18 godina na sličan način kao i u odrasloj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene didrogesteron se brzo apsorbira s vremenom do postizanja vršnih koncentracija (T_{max}) između 0,5 i 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost didrogesterona (20 mg oralne doze nasuprot 7,8 mg intravenske infuzije) je 28%.

U sljedećoj tablici su prikazani farmakokinetički parametri didrogesterona (D) i 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) nakon primjene jedne doze didrogesterona od 10 mg:

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

Distribucija

Nakon intravenske primjene didrogesterona volumen distribucije u ravnotežnom stanju je oko 1400 l. Didrogesteron i DHD se vežu na proteine plazme više od 90%.

Biotransformacija

Nakon oralne primjene didrogesteron se brzo metabolizira u DHD. Vršne koncentracije glavnog metabolita DHD-a postižu se oko 1,5 sat nakon primjene. Razine DHD-a u plazmi su znatno više u odnosu na didrogesteron. AUC i $C_{\max}$ omjer DHD-a i didrogesterona su 40 odnosno 25. Srednje poluvrijeme eliminacije didrogesterona i DHD-a varira od 5 do 7, odnosno od 14 do 17 sati. Zajednička značajka svih metabolita je da zadržavaju 4,6-dien-3-on konfiguraciju didrogesterona, dok 17α -hidroksilacija izostaje. Time se objašnjava izostanak estrogene i androgene aktivnosti.

Eliminacija

Nakon oralne primjene obilježenog didrogesterona, u prosjeku se 63% doze izluči u urin. Ukupni klirens plazme iznosi 6,4 l/min. Unutar 72 sata izlučivanje je potpuno. DHD je uglavnom u urinu prisutan kao konjugat glukuronske kiseline.

Linearnost

Farmakokinetika pojedinačne doze i višestrukih doza je linearna pri oralnom doziranju u rasponu od 2,5 do 10 mg. Usporedba kinetike pojedinačne i višestrukih doza pokazuje da se farmakokinetika didrogesterona i DHD-a ne mijenja kao posljedica ponavljajućih doza. Ravnotežno stanje je postignuto nakon 3 dana liječenja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima pokazala su povećanu učestalost istaknutih bradavica (između 11. i 19. dana starosti) i hipospadije kod muških potomaka pri visokim dozama koje su neusporedive s dozama kojima se izlažu ljudi. Stvaran rizik pojave hipospadije u ljudi ne može se odrediti ispitivanjima na životinjama zbog velikih metaboličkih razlika između ljudi i štakora (također vidjeti dio 4.6.).

Ograničeni podaci o sigurnosti iz ispitivanja na životinjama upućuju na to da didrogesteron produžuje porod, što je u skladu s progestagenskom aktivnošću.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da didrogesteron može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

hipromeloza

kukuruzni škrob

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (1 x 20) tableta u blisteru (PVC/Al)
42 (3 x 14) tableta u blisteru (PVC/Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za vodeni okoliš. Lijekovi koji se više ne koriste ne smiju se bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-511623868

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. studenoga 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

4. studenog 2024.