

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DABROSTON 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg didrogesterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 111,1 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bela, okrogla, bikonveksna tableta z zaobljenimi robovi, zarezo in številko 155 na vsaki strani zareze enostransko (velikost 7 mm).

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pomanjkanje progesterona:

- zdravljenje dismenoreje,
- zdravljenje endometrioze,
- zdravljenje sekundarne amenoreje,
- zdravljenje nerednih menstrualnih ciklusov,
- zdravljenje disfunkcionalne maternične krvavitve,
- zdravljenje predmenstrualnega sindroma,
- zdravljenje grozečega splava,
- zdravljenje habitualnega splava,
- zdravljenje neplodnosti zaradi insuficience rumenega telesa.

Hormonsko nadomestno zdravljenje

Hormonsko nadomestno zdravljenje v kombinaciji z estrogeni, fiziološka postmenopavza in stanje po ovariektomiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek, način jemanja in trajanje zdravljenja se lahko prilagodi stopnji težav in odzivu na zdravljenje.

Dismenoreja

20 mg didrogesterona (2 x 1 filmsko obložena tableta) na dan, od 5. do 25. dne ciklusa.

Endometrioza

20 – 30 mg didrogesterona (2 do 3 x 1 filmsko obložena tableta) na dan od 5. do 25. dne ciklusa ali neprekinjeno.

Disfunkcionalne maternične krvavitve

Ko se začne zdravljenje, da bi se zaustavilo epizodo krvavenja, je potrebno jemati 20 – 30 mg didrogesterona (2 - 3 filmsko obložene tablete) na dan 10 dni.

Za nadaljevanje zdravljenja je potrebno jemati 10 – 20 mg didrogesterona (1 – 2 filmsko obloženi tableti) v drugi polovici menstrualnega ciklusa. Začetni dan zdravljenja in število dni zdravljenja sta odvisna od dolžine menstrualnega ciklusa.

Odtegnitvena krvavitev se pojavi, če je bil endometrij zadosti napolnjen z endogenimi ali eksogenimi estrogeni.

Sekundarna amenoreja

10 – 20 mg didrogesterona (1 – 2 filmsko obloženi tableti) na dan vseh 14 dni druge polovice teoretičnega menstrualnega ciklusa za zagotovitev tvorbe optimalne sekretorne transformacije endometrija, ki je bil zadostno napolnjen z endogenimi ali eksogenimi estrogeni.

Predmenstrualni sindrom

10 mg didrogesterona dvakrat na dan (2 x 1 filmsko obložena tableta na dan), od 11. do 25. dne ciklusa. Začetni dan in število dni zdravljenja sta odvisna od dolžine menstrualnega ciklusa.

Neredni menstrualni ciklusi

10 mg didrogesterona (2 x 1 filmsko obložena tableta) na dan, od 11. do 25. dne ciklusa. Začetni dan in število dni zdravljenja sta odvisna od dolžine menstrualnega ciklusa.

Grozeči splav

Začetni odmerek je do 40 mg didrogesterona (4 filmsko obložene tablete), nato vsakih 8 ur po 1 filmsko obložena tableta do prenehanja simptomov. Pozneje je potrebno odmerek postopno zmanjševati.

Habitualni splav

10 mg didrogesterona dvakrat dnevno (2 x 1 filmsko obložena tableta na dan), od 11. do 25. dne ciklusa do koncepcije, pozneje kontinuirano do 12. tedna nosečnosti.

Neplodnost zaradi insuficience rumenega telesa

10 ali 20 mg didrogesterona (1 ali 2 filmsko obloženi tableti) na dan, v drugi polovici ciklusa. Zdravljenje mora trajati najmanj tri zaporedne cikle.

Uporaba pri mladostnikih

Varnost in učinkovitost didrogesterona pri mladostnikih od 12. do 18. leta ni bila potrjena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, toda priporočil o jemanju še ni.

Hormonsko nadomestno zdravljenje v kombinaciji z estrogeni

- *neprekinjeno zaporedno zdravljenje*
Estrogen se odmerja neprekinjeno, dodatno se odmerja 10 mg didrogesterona (1 filmsko obložena tableta) na dan nepretrgoma zadnjih 14 dni 28-dnevnega ciklusa.
- *ciklično estrogensko zdravljenje*
Ko se estrogeni odmerjajo ciklično z intervalom brez zdravljenja, ponavadi 21 dni zdravljenja in 7 dni brez zdravljenja. 10 mg didrogesterona (1 filmsko obložena tableta) se doda zadnjih 12 – 14 dni estrogenskega zdravljenja.
- *neprekinjeno kombinirano zdravljenje (kadar se želi preprečiti krvavenje po prenehanju jemanja)*
Neprekinjeno se odmerja estrogen in 20 mg didrogesterona (2 x 1 filmsko obložena tableta) na dan.

Način uporabe

peroralna uporaba

Filmsko obloženo tableto vzemite celo s kozarcem vode.

Ob uporabi večjega števila tablet na dan je le te potrebno enakomerno porazdeliti preko celega dneva.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo DABROSTON je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- tumorji, odvisni od progesterona v anamnezi (npr. meningiom),
- nepojasnjene vaginalne krvavitve,
- hude motnje v delovanju jeter, idiopatski ikterus v nosečnosti, Dubin-Johnsonov sindrom (konstitucijska hiperbilirubinemija), Rotorjev sindrom (idiopatska hiperbilirubinemija),
- kontraindikacije za uporabo estrogenov je treba upoštevati, kadar se le-ti uporabljajo v kombinaciji z didrogesteronom.

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z didrogesteronom zaradi nenormalne krvavitve je potrebno razjasniti etiologijo krvavitve.

V prvih mesecih zdravljenja se lahko pojavijo vmesne krajše krvavitve. Če se vmesna krvavitev pojavi po že dalj časa trajajočem zdravljenju ali če se nadaljuje kljub prekinitvi zdravljenja, je potrebno raziskati vzrok te krvavitve. To lahko vključuje tudi biopsijo endometrija za izključitev malignosti endometrija.

Stanja, ki potrebujejo nadzor

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj, je bilo prisotno v preteklosti in/ali se je poslabšalo med nosečnostjo ali med predhodnim hormonskim zdravljenjem, je potrebno bolnico skrbno nadzirati. Potrebno je upoštevati, da se lahko sledeča stanja spet pojavijo ali se poslabšajo med zdravljenjem z didrogesteronom, zaradi česar je potrebno zdravljenje prekiniti:

- porfirija,
- depresija,
- nenormalno delovanje jeter zaradi akutne ali kronične bolezni jeter.

Druga stanja

Naslednja opozorila in previdnostni ukrepi so potrebni, kadar se didrogesteron uporablja v kombinaciji z estrogeni za hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ):

Glejte tudi opozorila in previdnostne ukrepe v informacijah za estrogenska zdravila.

Za zdravljenje postmenopavznih simptomov naj se uporablja HNZ le v primerih, ko je prizadeta kakovost življenja. V vsakem primeru je potrebno enkrat letno skrbno pretehtati koristi in tveganje.

HNZ naj se nadaljuje le v primeru, ko koristi pretehtajo tveganje.

Dokazi glede tveganja, povezanega s HNZ pri zdravljenju predčasne menopavze, so omejeni. Zaradi nizke stopnje absolutnega tveganja pri mlajših ženskah je lahko ravnovesje med koristmi in tveganjem ugodnejše kot pri starejših ženskah.

Zdravniški pregled/spremljanje

Pred začetkom ali ponovno uvedbo HNZ je potrebno vzeti popolno osebno in družinsko anamnezo. Potreben je fizični pregled (vključujoč medenico in dojke) in pozornost glede na kontraindikacije ter opozorila in previdnostne ukrepe. Med zdravljenjem so potrebni redni periodični kontrolni pregledi s pogostnostjo, ocenjeno individualno, glede na stanje pri posamezni bolnici. Bolnice morajo biti obveščene, naj o vsaki spremembi v dojkah obvestijo zdravnika ali medicinsko osebje (glejte "rak na dojkah" spodaj). Preiskave, npr. mamografija, naj se izvajajo v skladu s trenutno prakso oz. prilagojeno glede na individualne klinične potrebe.

Hiperplazija endometrija in karcinom

Pri ženskah z nepoškodovano maternico se poveča tveganje za hiperplazijo endometrija ali karcinom v primeru dalj časa trajajočega zdravljenja samo z estrogeni. Dodatek progestagenov, kot je didrogesteron, ciklično najmanj 12 dni na mesec / na 28-dnevni cikel, ali neprekinjeno kombinirano zdravljenje z estrogeni-progestageni pri nehisterektomiranih ženskah lahko prepreči povečano tveganje zaradi hormonskega nadomestnega zdravljenja samo z estrogeni.

Rak na dojki

Celokupni dokazi kažejo povečano tveganje za razvoj raka na dojki pri ženskah, ki jemljejo kombinirana estrogensko-progestagenska zdravila ali samo estrogenska zdravila, kar je odvisno od trajanja hormonskega nadomestnega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje z estrogeni-progestageni: randomizirana s placebom kontrolirana raziskava Women's Health Initiative (WHI) in metaanaliza prospektivnih epidemioloških raziskav sta enotni v odkritju povečanega tveganja za raka na dojki pri ženskah, ki so na kombiniranem estrogensko-progestagenskem hormonskem nadomestnem zdravljenju, kar postane očitno po približno 3 (1 – 4) letih. Rezultati velike metaanalize so pokazali, da se po prenehanju zdravljenja povečano tveganje zmanjšuje s časom, čas, ki je potreben za povrnitev na izhodišče, pa je odvisen od trajanja uporabe HNZ. Če je ženska uporabljala HNZ več kot 5 let, lahko tveganje obstaja še 10 let ali več.

HNZ, posebno kombinirano estrogensko-progestagensko hormonsko nadomestno zdravljenje, poveča gostoto mamografskih slik, kar lahko prizadene radiološko zaznavo raka na dojki.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojke. Epidemiološki podatki iz obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko ali kombinacijo estrogenskega in progestagenskega HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma počasi zmanjšuje. Nekatere druge študije, vključno s preskušanjem WHI, kažejo, da je uporaba kombiniranih HNZ lahko povezana s podobnim ali rahlo manjšim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Venski trombolizem

Hormonsko nadomestno zdravljenje je povezano z 1,3- do 3-krat večjim tveganjem za razvoj venskega trombolizma (VTE), t.j. globoka venska tromboza ali pljučni embolizem. Pojav takega dogodka je bolj verjeten v prvem letu HNZ kot kasneje.

Bolniki z znanim trombofilnim stanjem imajo povečano tveganje za VTE in HNZ lahko še poveča to tveganje. Zato je HNZ pri teh bolnikih kontraindicirano.

Splošno prepoznani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, višjo starost, večje operacije, dolgoročno imobilizacijo, debelost ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), nosečnost/obdobje po porodu, sistemski eritematozni lupus (SLE) in karcinom. Ni še zaključka o možni vlogi varikoznih ven pri VTE.

Pri vseh bolnikih po operaciji je potrebno premisliti o profilaktičnih meritvah za preprečitev VTE po operaciji. Če izbrani operaciji sledi dolgoročna imobilizacija, je priporočljivo 4 do 6 tednov pred tem začasno prekiniti HNZ. Zdravljenje naj se ne začne ponovno, dokler bolnica ni spet normalno mobilizirana.

Če bolnica v preteklosti ni imela VTE, vendar s prvo stopnjo relativno glede na trombozo v mladosti, lahko zdravnik bolnici ponudi pregled po predhodni skrbni poučitvi glede njegovih omejitev (s pregledov se lahko zazna le del trombolitičnih okvar).

Če je identificirana trombolitična okvara, ki se loči od tromboz družinskih članov ali če je okvara huda (npr. pomanjkanje antitrombina, proteina S ali proteina C ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindicirano.

Pri bolnicah, ki so na kroničnem antikoagulantnem zdravljenju, je potrebno skrbno pretehtati koristi in tveganja za HNZ.

Če se po začetku zdravljenja razvije VTE, je potrebno zdravljenje prekiniti. Bolnice je potrebno opozoriti, naj takoj, ko zaznajo potencialne znake tromboembolije (npr. boleče otekanje nog, nenadna bolečina v prsih, dispneja), kontaktirajo svojega zdravnika.

Koronarna arterijska bolezen

S strani randomiziranih kontroliranih raziskav ni dokazov, da bi kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje ali le estrogensko zdravljenje delovalo preventivno proti srčnemu infarktu pri bolnicah z ali brez obstoječe koronarne arterijske bolezni.

Kombinirano estrogensko-progestagensko zdravljenje: relativno tveganje za koronarno arterijsko bolezen je med zdravljenjem rahlo povečano. Ker je osnovno absolutno tveganje za koronarno arterijsko bolezen močno odvisno od let, je število posebnih primerov koronarne arterijske bolezni zaradi estrogensko-progestagenskega zdravljenja zelo majhno pri zdravih bolnicah blizu menopavze, se pa povečuje s starostjo.

Ishemični infarkt

Kombinirano estrogensko-progestagensko hormonsko zdravljenje in samo estrogensko zdravljenje sta povezana z do 1,5-kratnim povečanjem tveganja za ishemični infarkt. Relativno tveganje se ne spreminja s starostjo in časom do menopavze. Ker pa je osnovno tveganje za infarkt močno odvisno od starosti, skupno tveganje za infarkt pri ženskah, ki so na hormonskem nadomestnem zdravljenju, narašča s starostjo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro podatki kažejo, da največjo presnovno pot, pri kateri nastaja glavni farmakološko aktivni presnovek 20 α -dihidrodiandrosteron (DHD), katalizira aldo-keto reductaza 1C (AKR 1C) v človeškem citosolu. Poleg citosolne presnove obstajajo tudi presnovne pretvorbe s izoencimi citokroma P450 (CYP), skoraj izključno preko CYP3A4, kar se kaže v nastanku več manjših presnovkov. Glavni aktivni presnovek DHD je substrat za presnovno pretvorbo s CYP3A4. Zato je lahko presnova diandrosterona in DHD povečana ob sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4, kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) in rastlinski pripravki, ki vsebujejo npr. šentjanževko (*Hypericum perforatum*), žajbelj ali ginko biloba.

Ritonavir in nelfinavir, čeprav sta znana kot močna zaviralca citokromskih encimov, nasprotno izražata indukcijsko delovanje na encime, če se uporabljata sočasno s steroidnimi hormoni.

Klinično lahko povečana presnova diandrosterona vodi v zmanjšanje njegovega učinka.

In vitro raziskave so pokazale, da diandrosteron in DHD ne zavirata niti ne inducirata CYP encimov, ki presnavljajo zdravilne učinkovine v klinično pomembnih koncentracijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izračunano je bilo, da je bilo diandrosteronu izpostavljenih več kot 10 milijonov nosečnic. Do zdaj ni bilo znakov škodljivega delovanja ob uporabi diandrosterona v nosečnosti.

V literaturi so poročali o povezavi nekaterih progestagenov s povečanim tveganjem za hipospadijo. Vendar zaradi zavajajočih faktorjev med nosečnostjo ni možno z gotovostjo trditi, da so progestageni povezani s hipospadijo.

Klinične raziskave, kjer je bilo vključeno manjše število nosečnic v zgodnji nosečnosti in zdravljenih z diandrosteronom, niso pokazale povečanega tveganja.

Drugih epidemioloških podatkov ni na voljo.

Učinki v nekliničnih embriofatalnih in poporodnih razvojnih raziskavah so bili v skladu s farmakološkim profilom.

Neugodni učinki so se pojavili pri izpostavljenosti, ki je presegala največji dovoljen odmerek, kar pa ni imelo vpliva na klinično uporabo (glejte poglavje 5.3).

Didrogesteron se lahko uporablja v nosečnosti, v primerih, kot so zdravljenje grozečega in habitualnega splava, zdravljenje neplodnosti zaradi nezmogljivosti rumenega telesca.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju didrogesterona v materino mleko. Izkušnje z drugimi progestageni kažejo, da se progestageni in njihovi presnovki izločajo v materino mleko v manjših količinah. Če to predstavlja tveganje za otroka, ni znano. Zato naj doječe matere ne uporabljajo didrogesterona.

Plodnost

Ni dokazov, da bi didrogesteron v terapevtskih odmerkih vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dabroston ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V posameznih primerih lahko didrogesteron povzroči blago zaspanost in/ali vrtoglavico, posebej prvih nekaj ur po jemanju zdravila. Zato je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, zdravljeni z didrogesteronom v kliničnih raziskavah z indikacijami brez estrogenskega zdravljenja, so: migrena/glavobol, navzea, neredna menstruacija in bolečina v prsih/tesnoba.

Spodaj naštetih neželenih učinkov so bili opaženi v kliničnih raziskavah z didrogesteronom (n = 3438) pri indikacijah brez estrogenskega zdravljenja in iz spontanega poročanja s pogostnostmi, opisanimi spodaj:

MeDRA klasifikacija	Pogosti ≥1/100, <1/10	Občasni ≥1/1,000, <1/100	Redki ≥1/10,000, <1/1,000
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			Povečanje od progestagenov odvisnih tumorjev (npr. meningiomov)*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Hemolitična anemija*
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost
Psihiatrične motnje		Depresivno razpoloženje	
Bolezni živčevja	Migrena/glavobol	Vrtoglavica	Zaspanost
Bolezni prebavil	Navzea	Bruhanje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Nenormalno delovanje jeter (z zlatenico, astenijo ali slabim počutjem in bolečino v trebuhu)	
Bolezni kože in podkožja		Kožne alergije	Angioedem*

		(npr. izpuščaj, srbenje, koprivnica)	
Motnje reprodukcije in dojk	Motnje menstruacije (vključno z metroragijo, oligo-/amenorejo, dismenorejo in neredno menstruacijo Bolečina v prsih/tesnoba		Oteklina dojke
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			Edem
Preiskave		Povečanje telesne mase	

*Neželeni učinki iz spontanega poročanja, ki niso bili opaženi v kliničnih raziskavah, so bili dodeljeni k redkim neželenim učinkom glede na dejstvo, da zgornja meja 95 % intervala zaupanja izračuna pogostnosti ni višja kot $3/x$, kjer $x = 3483$ (skupno število vključenih bolnikov v kliničnih raziskavah).

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogenskega ali kombinacije estrogenskega in progestagenskega HNZ je povezana z rahlo zvečanim tveganjem za diagnosticiranje raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (relativno tveganje 1,43, 95 % IZ 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2 000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, ki ne uporabljajo HNZ, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2 000.

Neželeni učinki pri mladostnikih

Na osnovi spontanih poročil in omejenih podatkov iz kliničnih raziskav je pri mladostnikih pričakovan enak profil neželenih učinkov kot pri odraslih.

Neželeni učinki, ki so povezani z estrogenskim-progestagenskim zdravljenjem (glejte tudi poglavje 4.4. in informacije o estrogenskih zdravilih):

- rak na dojki, hiperplazija endometrija, rak endometrija, rak na jajčnikih,
- venski tromboembolizem,
- miokardni infarkt, koronarna arterijska bolezen, ishemični infarkt.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri človeku so na voljo le omejeni podatki.

Didrogesteron se po peroralnem vnosu dobro prenaša (največji vzet dnevni odmerek pri človeku je bil do sedaj 360 mg).

Ni posebnega protistrupa in zdravljenje naj bo simptomatsko. To velja tudi za preveliko odmerjanje pri otrocih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivati pregnadiena

Oznaka ATC: G03DB01

Didrogesteron je peroralno aktivni progestagen, derivat 19-norprogesterona. Povzroča izrazit progestagenski učinek na endometrij, vaginalni epitelij in na sluznico materničnega vratu. Endometrij, ki je proliferiral zaradi delovanja estrogenov, didrogesteron spremeni v sekretorni tip. Indiciran je v vseh primerih endogenega pomanjkanja progesterona.

Didrogesteron deluje selektivno progestinsko, brez androgenih, estrogenih, kortikoidnih, termogenih ali anabolnih učinkov.

Pediatrična populacija

Omejeni podatki nakazujejo, da je didrogesteron enako učinkovit za lajšanje simptomov dismenoreje, predmenstrualnega sindroma, disfunkcionalne krvavitve maternice in nerednih ciklusov pri mladostnikih pod 18. letom starosti kot pri odrasli populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se didrogesteron sorazmerno hitro absorbira z vrhom koncentracije v plazmi v 0,5 do 2,5 ure. Absolutna biološka razpoložljivost didrogesterona (peroralni 20 mg odmerek proti intravenski 7,8 mg infuziji) je 28 %.

Spodnja tabela prikazuje farmakokinetične parametre didrogesterona (D) in 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) po enkratni aplikaciji 10 mg didrogesterona.

	D	DHD
	ng/ml	ng/ml
C _{max} (ng/ml)	2,1	53,0
AUC _{inf} (ng.h/ml)	7,7	322,0

Porazdelitev

Po intravenskem vnosu didrogesterona je volumen porazdelitve v stanju ravnovesja približno 1400 l. Vezava didrogesterona in DHD na plazemske proteine znaša več kot 90 %.

Biotransformacija

Didrogesteron se po peroralnem vnosu hitro presnovi v DHD. Najvišje vrednosti doseže glavni presnovek DHD po približno 1,5 h. Plazemske koncentracije DHD so ves čas večje od koncentracije didrogesterona. Razmerje AUC in c_{max} DHD proti didrogesteronu je 40 in 25 v tem vrstnem redu. Srednja končna razpolovna časa didrogesterona in DHD nihata med 5 - 7 in 14 - 17 ur v tem vrstnem redu. Skupna slika vseh presnovkov je ostanek 4,6-dien-3-on konfiguracije osnovne molekule in odsotnost 17 α -hidroksilacije. To razloži odsotnost estrogenih in androgenih učinkov didrogesterona.

Izločanje

Po peroralni uporabi didrogesterona se povprečno 63 % odmerka izloči z urinom. Skupni plazemski očistek je 6,4 l/min.
Po 72 urah je izločanje končano. DHD je prisoten v urinu predvsem kot konjugat glukuronske kisline.

Odvisnost od odmerka in časa

Farmakokinetika po enkratnem in večkratnem odmerjanju je po peroralnem odmerku od 2,5 do 10 mg linearna. Primerjava kinetike po enkratnem in večkratnem odmerjanju kaže, da farmakokinetika didrogesterona in DHD ni spremenjena zaradi večkratnega odmerjanja. Stanje ravnovesja je doseženo po treh dneh zdravljenja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, pridobljeni iz konvencionalnih raziskav ob enkratnem ali večkratnem odmerjanju na toksičnost, genotoksičnost ali karcinogeni potencial, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave o reproduktivni toksičnosti pri podganah so pokazale povečano incidenco vidnih bradavic (med 11. in 19. dnevom starosti) in hipospadije pri moških potomcih pri velikih odmerkih, ki niso primerljivi z odmerki pri ljudeh. Aktualnega tveganja za hipospadije pri človeku se ne da določiti iz raziskav na živalih zaradi razlik v metabolizmu med podganami in človekom (glejte tudi poglavje 4.6).

Omejeni podatki o varnosti na živalih nakazujejo, da ima didrogesteron podaljšan učinek na porod, kar je skladno z njegovo progestagensko aktivnostjo.

Ocena tveganja za okolje

Študije vpliva na okolje so pokazale, da lahko didrogesteron predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro: laktoza monohidrat, koruzni škrob, magnezijev stearat, hipromeloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga: makrogol 400, titanov dioksid (E171), hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (2 x 15 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu; Alu/Pvc)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. Zdravil, ki jih ne uporabljate več, ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi ali vrnite v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00434/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.02.1993
Datum zadnjega podaljšanja: 20.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022