

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dydrogesterone Polpharma, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 111,10 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, oznaczona symbolem „L1” po jednej stronie i bez oznaczenia po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedobór progesteronu: leczenie nieregularnych cykli menstruacyjnych.

Hormonalna terapia zastępcza

Dydrogesteron może być stosowany w połączeniu z estrogenem u kobiet z zaburzeniami spowodowanymi naturalną lub wywołaną chirurgicznie menopauzą, które mają zachowaną macicę.

Dydrogesteron równoważy działanie estrogenu na endometrium podczas hormonalnej terapii zastępczej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie, schemat i czas trwania leczenia należy dostosować w zależności od nasilenia zaburzenia i odpowiedzi klinicznej.

Niedobór progesteronu, tj. nieregularne cykle: 10 mg do 20 mg (1 do 2 tabletek) na dobę, zaczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do 1. dnia następnego cyklu miesięczkowego. Dzień rozpoczęcia i liczba dni leczenia będą zależać od indywidualnej długości cyklu.

Hormonalna terapia zastępcza, tj. w połączeniu z estrogenem u kobiet z zaburzeniami spowodowanymi naturalną lub wywołaną chirurgicznie menopauzą, które mają zachowaną macicę:

- Terapia ciągła sekwencyjna: w połączeniu z ciągłym podawaniem estrogenu, jedna tabletki 10 mg dydrogesteronu na dobę w ciągu ostatnich 14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.

- Terapia cykliczna: w połączeniu z cyklicznym podawaniem estrogenów z okresem bez leczenia, zwykle 21 dni leczenia i 7 dni przerwy, przyjmuje się jedną tabletkę 10 mg dydrogesteronu na dobę w ciągu ostatnich 12-14 dni leczenia estrogenem.
- W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkowanie można dostosować do 20 mg dydrogesteronu na dobę.

Krwawienie z odstawienia zwykle zaczyna się po zaprzestaniu stosowania dydrogesteronu.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas (patrz także punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Dzieci i młodzież

Nie poleca się stosowania dydrogesteronu przed pierwszą miesiączką. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dydrogesteronu u młodzieży w wieku od 12 do 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.

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 estrogenów z dydrogesteronem należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania estrogenów
- Ciężka ostra choroba wątroby lub zaburzenie metaboliczne barwników żółciowych (zespół Dubin-Johnsona, zespół Rotor) lub występowanie tych chorób w przeszłości
- Ostry guz wątroby lub występowanie guza wątroby w przeszłości
- Zakrzepowe zapalenie żył i choroba zakrzepowo-zatorowa

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia nieprawidłowych krwawień z pochwy dydrogesteronem 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.

Powody natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- ból głowy przypominający migrenę lub niezwykle silny
- ostre zaburzenia widzenia.

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
- żółtaczka cholestatyczna i (lub) świąd.

Ogólnie, nie wydaje się, aby dydrogesteron wpływał na ciśnienie krwi u kobiet z prawidłowym ciśnieniem. Jednakże, jeśli podczas stosowania dydrogesteronu rozwinię się trwałe, klinicznie istotne nadciśnienie, wskazane jest przerwanie stosowania dydrogesteronu i leczenie nadciśnienia.

Przy większych dawkach zaleca się ostrożność w przypadku udaru mózgu (również w wywiadzie).

Inne stany

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 przypadku 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 estrogeny i progestagenu lub samego estrogeny, 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 zwiększenia gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków. 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 zwiększeniem 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.

Tak jak 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 proponować 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 samego estrogenu 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 zwiększa się 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 zwiększa się wraz z wiekiem.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę.

Ten 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 α -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), przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), szalwię i miłorząb.

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

Efektom 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.

Ponieważ progesteron może wpływać na kontrolę cukrzycy, może być konieczna modyfikacja dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dydrogesteron nie jest dopuszczony do stosowania w czasie ciąży. 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).

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 okresie laktacji.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Dydrogesteron rzadko 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=3 483) we wskazaniach do stosowania bez estrogenu oraz ze zgłoszeń spontanicznych zaobserwowano następujące działania niepożądane z częstością podaną poniżej:

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Często ≥1/100 to <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 to <1/100	Rzadko ≥1/10 000 to <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 osłabieniem lub złym samopoczuciem, żółtaczką 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=3 483 (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: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, pochodne pregnadienu, 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.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że w populacji pacjentek w wieku poniżej 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 α -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 α -hydroksylacji. Z tego powodu dydrogesteron nie wykazuje aktywności estrogenowej i androgenowej.

Eliminacja

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

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

Liniowość / nieliniowość

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 spodziewa u potomstwa płci męskiej po podaniu dawek znacznie większych w stosunku do dawek stosowanych u ludzi. Obecnie nie jest możliwe określenie ryzyka występowania spodziewa 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

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10, 20, 28, 56 i 84 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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