

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Duphaston<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete

INN: didrogesteron

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg didrogesterona.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 111,1 mg laktoze monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Okrugle, bikonveksne, bele film tablete, sa utisnutom podeonom linijom između dve oznake "155" sa jedne strane film tablete.

Podeona linija služi samo da se olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje stanja nastalih usled nedostatka progesterona: dismenoreja, endometrioza, neplodnost, nepravilni menstrualni ciklusi i predmenstrualni sindrom.

Lek se može koristiti sa estrogenom u lečenju disfunkcionalnog krvarenja, sekundarne amenoreje i zajedno sa estrogenom kao hormonska supstitucionna terapija.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje i trajanje terapije se prilagođava težini poremećaja koji treba lečiti i kliničkom odgovoru.

##### Disfunkcionalno krvarenje iz uterusa:

Krvarenje će se zaustaviti primenom leka Duphaston 10 mg dva puta dnevno tokom 5-7 dana.

U kontinuiranoj terapiji Duphaston 10 mg se primenjuje dva puta dnevno od 11. do 25. dana ciklusa. Krvarenje se obično javlja nakon prestanka uzimanja leka, ukoliko je endometrijum bio adekvatno izložen endogenom ili egzogenom estrogenu.

##### Sekundarana amenoreja:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva puta dnevno od 11. do 25. dana ciklusa radi postizanja optimalne sekretorne transformacije endometrijuma koji je adekvatno bio izložen delovanju bilo endogenog bilo egzogenog estrogena.

##### Predmenstrualni sindrom:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva puta dnevno od 12. do 26. dana ciklusa. Doziranje se po potrebi može povećati.

##### Endometrioza:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva do tri puta dnevno od 5. do 25. dana ciklusa ili neprekidno.

##### Dismenoreja:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva puta dnevno od 5. do 25. dana ciklusa.

#### Neppravilni menstrualni ciklusi:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva puta dnevno od 11. do 25. dana ciklusa.

#### Neplodnost usled insuficijencije žutog tela:

Primenjuje se Duphaston 10 mg dva puta dnevno od 11. do 25. dana ciklusa. Terapiju treba nastaviti tokom najmanje 3 naredna ciklusa.

#### Hormonska supstitucionna terapija:

Standardna doza je 10 mg leka Duphaston dnevno tokom poslednjih 14 dana svakog 28-dnevnog ciklusa terapije estrogenom. Doza se može povećati do 10 mg dva puta dnevno ukoliko se javi rano krvarenje usled prekida uzimanja leka ili ako biopsija endometrijuma pokaže neadekvatan odgovor na progesteron.

Kod žena koje ne uzimaju supstitucionu hormonsku terapiju, imaju utvrđenu amenoreju ili kod žena koje se prebace sa kontinuirane kombinovane hormonske supstitucione terapije, lečenje se može započeti bilo kog pogodnog dana. Kod žena koje se prebacuju sa cikličnog ili kontinuiranog sekvencijalnog hormonskog supstitucionog režima (HST), lečenje se počinje dan nakon završetka prethodnog režima. Ako pacijentkinja ima menstruaciju, lečenje se započinje u roku od pet dana od početka krvarenja.

Za započinjanje i produženje lečenja postmenopauzalnih simptoma, treba primenjivati najnižu efikasnu dozu u najkraćem roku (videti odeljak 4.4).

#### Zaboravljena (propuštena doza):

Ako se doza zaboravi (propusti), mora se uzeti što pre. Ako prođe više od 12 sati, preporučeno je da se nastavi narednom dozom bez uzimanja propuštene tablete. Može se povećati verovatnoća nastajanja probojnog ili tačkastog krvarenja.

Ne postoji relevantna upotreba didrogesterona pre menarhe. Bezbednost i efikasnost didrogesterona kod adolescenata uzrasta 12-18 godina nije utvrđena. Postojeći dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8 i 5.1, ali se ne može dati preporuka za doziranje.

#### Način primene:

Za oralnu upotrebu.

Za primenu viših doza tablete ravnomerno rasporediti tokom dana.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Poznate ili sumnja na progestagen zavisne neoplazme (npr. meningiom).
- Upotreba kod pacijentkinja sa nedijagnostikovanim nepravilnim vaginalnim krvarenjem.
- Kontraindikacije za upotrebu estrogena kada se koristi u kombinaciji sa didrogesteronom.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pre započinjanja terapije didrogesteronom za abnormalno krvarenje mora se utvrditi uzrok krvarenja.

Terapija didrogesteronom je retko povezana sa poremećajem funkcije jetre, ponekad praćena kliničkim simptomima. Zato, didrogesteron treba primenjivati sa oprezom kod pacijentkinja sa akutnim poremećajem jetre ili sa poremećajem jetre u anamnezi sve dok se vrednosti funkcionalnih testova jetre ne vrate na normalu. U slučaju ozbiljnog poremećaja funkcije jetre terapiju treba prekinuti.

Probojna i tačkasta krvarenja mogu da nastanu tokom prvih meseci terapije. Ako nastanu probojna ili tačkasta krvarenja nakon nekog vremena od započinjanja terapije ili ako se nastave nakon što je terapija prekinuta, mora se ispitati razlog, koji može da uključi biopsiju endometrijuma da bi se isključile maligne promene endometrijuma.

### Stanja kod kojih je potreban nadzor

Ako je prisutno bilo koje od sledećih stanja, ili se prethodno javilo, i/ili se pogoršalo tokom trudnoće ili prethodnog hormonskog lečenja, stanje pacijentkinje treba pažljivo nadzirati. Treba imati u vidu da ova stanja mogu da se ponove ili pogoršaju tokom lečenja didrogesteronom i treba razmotriti prekid terapije:

- porfirija
- depresija
- abnormalne vrednosti funkcionalnih testova jetre koje su izazvane akutnim ili hroničnim poremećajima jetre.

### Ostala stanja

Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Sledeća upozorenja i mere opreza se primenjuju kada se koristi didrogesteron u kombinaciji sa estrogenom kod hormonske supstitucione terapije (HST):

Videti takođe upozorenja i mere opreza u informacijama za estrogenske lekove.

Za lečenje postmenopauznih simptoma, HST treba uvesti samo za simptome koji nepovoljno utiču na kvalitet života. U svim slučajevima, treba preduzeti pažljivu procenu rizika i koristi primene leka barem godišnje i HST treba nastaviti samo dok korist prevazilazi rizik.

Dokazi povezanosti rizika sa HST u terapiji prevremene menopauze su ograničeni. Zbog niskog apsolutnog rizika kod mlađih žena, odnos koristi i rizika kod tih žena može biti povoljniji nego kod starijih žena.

### Medicinski pregled/praćenje

Pre započinjanja ili ponovnog uvođenja HST, treba da se uzme kompletna lična i porodična anamneza. Fizički pregled (uključujući pregled karlice i dojki) treba da se rukovodi ovim, kao i kontraindikacijama i upozorenjima za upotrebu. Tokom lečenja, preporučuju se povremene kontrole čija se učestalost i priroda prilagođavaju svakom pojedinačnom slučaju. Žene treba posavetovati o kojim promenama na dojkama treba da obaveste svog lekara ili medicinsku sestru (videti u nastavku teksta „Kancer dojke“). Ispitivanja, uključujući mamografiju, treba sprovesti u skladu sa važećim prihvaćenim postupcima skrininga, modifikovanim prema pojedinačnim kliničkim potrebama pojedinih pacijentkinja.

### Hiperplazija i karcinom endometrijuma

Kod žena sa intaktnim uterusom rizik od hiperplazije i karcinoma endometrijuma je povećan kada se estrogeni primenjuju sami tokom dužeg vremenskog perioda.

Dodavanje progestagena kao što je didrogesteron ciklično tokom najmanje 12 dana u mesecu/28-dnevni ciklus ili kontinuirana estrogen-progestagen terapija kod pacijentkinja kod kojih nije urađena histerektomija može da smanji rizik povezan sa primenom samo estrogen HST.

### Kancer dojke

Svi dokazi ukazuju na povećani rizik od kancera dojke kod žena koje uzimaju kombinovanu terapiju estrogen-progestagen i moguće takođe samo estrogen HST, što je u zavisnosti od samog trajanja HST.

Kombinovana estrogen-progestagen terapija: randomizirana placebo kontrolisana studija *Women Health Initiative (WHI)* i epidemiološke studije su dosledne u pronalaženju povećanog rizika od nastajanja kancera dojke kod žena koje su uzimale kombinaciju estrogen-progestagen HST što postaje očito nakon otprilike 3 godine. Povišeni rizik postaje očigledan nakon nekoliko godina upotrebe, ali se vraća u prvobitno stanje u roku od nekoliko (najviše 5) godina nakon prestanka terapije.

HST, pogotovo kombinovana terapija estrogen-progestagen, povećava gustinu slike prilikom mamografskog pregleda, što može negativno uticati na radiološko otkrivanje kancera dojke.

### Kancer jajnika

Kancer jajnika je mnogo ređi nego kancer dojke. Epidemiološki podaci velikih meta-analiza ukazuju na blago povećan rizik kod žena koje su primenjivale samo estrogen ili estrogen-progestagen HST, koji postaje očigledan u roku od 5 godina upotrebe i smanjuje se tokom vremena nakon prestanka primene.

Neke druge studije, uključujući i WHI studiju, ukazuju da dugotrajna upotreba kombinovane HST može dovesti do sličnog, ili blago umanjenog rizika.

### Venska tromboembolija

HST je udružena sa 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. tromboze dubokih vena ili embolije pluća. Pojava tih događaja je verovatnija u toku prve godine HST nego kasnije.

Pacijentkinje sa poznatim trombofilnim stanjima imaju povećan rizik od VTE i HST može dodatno da poveća rizik. HST je zato kontraindikovana kod tih pacijentkinja.

Generalno priznati faktori rizika za VTE uključuju: upotrebu estrogena, starije pacijentkinje, velike hirurške zahvate, produženu imobilizaciju, gojaznost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), trudnoću/postpartalni period, sistemski eritemski lupus (SLE) i kancer.

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoziteta vena u VTE.

Kao i kod svih pacijentkinja u postoperativnom periodu, profilaktičke mere se moraju razmotriti da bi se sprečila VTE nakon operacije. Ako produžena imobilizacija prati sprovedenu hiruršku intervenciju, preporučuje se privremeno prekidanje HST 4 do 6 nedelja pre operacije. Terapija se može nastaviti nakon što pacijentkinja bude kompletno mobilna.

Pacijentkinjama bez VTE u anamnezi, ali čiji su srodnici u prvoj liniji imali u anamnezi visok rizik za trombozu u mladosti, može se ponuditi skrining nakon pažljivog razmatranja njegovih ograničenja (samo deo trombolitičkih defekata se može utvrditi putem skrininga).

Ako je kod članova porodice identifikovan trombofilni defekt koji obuhvata trombozu ili ako je defekt „ozbiljan“ (na primer nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C, ili kombinacija defekata) onda je HST kontraindikovana.

Pacijentkinje koje su već na antikoagulantnoj terapiji zahtevaju pažljivo razmatranje odnosa koristi i rizika upotrebe HST.

Ako se VTE razvije na početku terapije, potrebno je prekinuti terapiju. Pacijentkinje treba odmah da kontaktiraju svoje lekare čim postanu svesne potencijalnih tromboembolitičkih simptoma (npr. bolno oticanje nogu, iznenadan bol u grudima, dispneja).

### Koronarna arterijska bolest (CAD)

Nema dokaza iz randomizovanih kontrolisanih studija o zaštiti od infarkta miokarda kod žena sa ili bez koronarne arterijske bolesti koje primaju kombinovanu estrogen-progestagen ili samo estrogen HST.

Kombinovana estrogen-progestagen terapija: relativni rizik od CAD tokom kombinovane estrogen-progestagen HST terapije je blago povišen. Budući da apsolutni rizik CAD je jako povezan sa starošću pacijenta, broj novih slučajeva CAD zbog upotrebe estrogen-progestagen terapije je veoma mali kod žena koje su blizu menopauze, ali raste sa povećanjem godina.

### Moždani udar

Kombinovana estrogen-progestagen terapija i terapija samo sa estrogenom je povezana sa do 1,5 puta povećanim rizikom od moždanog udara. Relativni rizik se ne menja sa godinama ili vremenom od menopauze. Mada, budući da je osnovni rizik jako povezan sa godinama, ukupni rizik od moždanog udara kod žena koje koriste HST će biti povećan sa godinama.

#### Pomoćne supstance

Lek Duphaston sadrži laktozu. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukožno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

In vitro podaci ukazuju da se didrogesteron i njegov glavni metabolit 20  $\alpha$ -dihidrodidrogesteron (DHD) mogu metabolisati putem aldo-keto reduktaze 1C (AKR 1C) u citozolu. Pored citozolnog metabolizma prisutan je i metabolizam preko izoenzima (CYP) citohroma P450, gotovo isključivo preko CYP3A4, dajući nekoliko manjih metabolita. Glavni aktivni metabolit DHD je supstrat za metaboličke transformacije od strane CYP3A4.

Zbog toga metabolizam progestagena i DHD može da bude povećan istovremenom upotrebom lekova za koje se zna da indukuju CYP enzime, kao što su antikonvulzivi (na primer fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin), antiinfektivni lekovi (na primer rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) i biljni lekovi koji sadrže kantarion, žalfiju ili ginko bilobu.

Ritonavir i nelfinavir, iako su poznati kao jaki inhibitori citohrom enzima, suprotno mogu da pokažu aktivnosti aktivatora enzima kada se koriste istovremeno sa steroidnim hormonima.

Klinički povećan metabolizam dihidrogesterona može dovesti do smanjenog efekta.

In vitro studije su pokazale da didrogesteron i DHD ne inhibiraju niti indikuju CYP enzime odgovorne za metabolizam lekova pri kliničkim koncentracijama.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Procenjuje se da je više od 10 miliona trudnica bilo izloženo didrogesteronu. Do sada nije bilo nikakvih naznaka o štetnim efektima primene didrogesterona tokom trudnoće.

Postoje literaturni podaci o povećanom riziku od hipospadije usled primene progestogena. Mada, zbog drugih faktora tokom trudnoće, ne može se doneti definitivni zaključak o uticaju progestagena na pojavu hipospadije. Kliničke studije, u kojima je ograničen broj žena bio na terapiji didrogesteronom u ranoj trudnoći, nisu pokazale povećan rizik. Nisu dostupni drugi epidemiološki podaci.

Efekt u prekliničkim studijama o embrio-fetalnom i postnatalnom razvoju su u skladu sa farmakološkim profilom. Neželjena dejstva su se javljala samo prilikom izloženosti koja značajno prevazilazi maksimalnu humanu izloženost, ukazujući na mali značaj za kliničku primenu (videti odeljak 5.3).

Didrogesteron se može koristiti tokom trudnoće, ukoliko je to jasno indikovano.

##### Dojenje

Nema podataka da se didrogesteron izlučuje mlekom dojilja. Iskustvo sa drugim progestogenima ukazuje da progestogeni i njihovi metaboliti prelaze u mleko dojilja u malim količinama. Nije poznato da li postoji rizik za dete. Stoga, didrogesteron ne treba primenjivati tokom dojenja.

##### Plodnost

Nema dokaza da didrogesteron u terapijskim dozama smanjuje plodnost.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Didrogesteron ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Retko, didrogesteron može da izazove blagu sanjivost i/ili vrtoglavicu, pogotovo nakon nekoliko prvih sati nakon primene. Zato treba voditi računa prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešća prijavljena neželjena dejstva pacijenkinja u kliničkim studijama sa didrogesteronom sa indikacijama bez estrogena su bila migrene/glavobolje, mučnina, menstrualni poremećaji i bolne/osetljive dojke.

Sledeća neželjena dejstva su primećena sa frekvencama navedenim dole tokom kliničkih studija primenom didrogesterona (n=3483) u indikacijama bez estrogena i tokom spontanog prijavljivanja:

Klasa organa po sistemu MedDRA	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Uvećanje u veličini progestagen zavisne neoplazme (npr. meningeom)*
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Hemolitička anemija*
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost
Psihijatrijski poremećaji		Depresivno raspoloženje	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, migrena	Vrtoglavica	Sanjivost
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje	
Hepatobilijarni poremećaji		Abnormalna funkcija jetre (sa astenijom ili slabošću, žuticom i abdominalnim bolovima)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis (npr. osip, urtikarija, svrab)	Angioedem*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Menstrualni poremećaji (uključujući metroragiju, menoragiju, oligo/amenoreju, dismenoreju i nepravilne cikluse) Bol/osetljivost dojki		Oticanje dojki
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji			Pogoršanje porfirije*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Edem
Ispitivanja		Povećane telesne mase	

\* neželjena dejstva iz spontanog prijavljivanja koja nisu primećena u kliničkim studijama svrstana su po učestalosti u „retka“ na osnovu činjenice da gornja granica 95% intervala pouzdanosti za procenu učestalosti nije veća od 3/x gde je x=3483 (ukupni broj pacijenkinja uključenih u kliničke studije).

Neželjena dejstva u populaciji adolescenata

Na osnovu spontanog prijavljivanja i granicama u kliničkim studijama, očekuje se da profil neželjenih dejstava bude sličan profilu koji je viđen u odrasloj populaciji.

Ostala neželjena dejstva koja su povezana sa estrogen-progesteron terapijom (videti odeljak 4.4 i sažetak karakteristika leka za estrogenske preparate):

- kancer dojke, hiperplazija endometrijuma, karcinom endometrijuma, kancer ovarijuma
- venski tromboembolizam
- infarkt miokarda, koronarna bolest srca, moždani udar

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Ograničeni podaci o predoziranju su dostupni kod ljudi. Didrogesteron se dobro toleriše nakon oralne primene (maksimalna dnevna doza do sada primenjena kod ljudi je 360 mg).

Nema specifičnog antidota i terapija je simptomatska.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema, derivati pregnadiena

**ATC šifra:** G03DB01

#### Didrogesteron

Didrogesteron je oralno-aktivan progesteron, koji proizvodi kompetno sekretornu aktivnost u endometrijumu u estrogen pripremljenoj materici i time je štiti od povećanja rizika od hiperplazije endometrijuma i/ili karcinoma indukovanog estrogenom. Indikovani su u svim slučajevima endogene deficijencije progesterona. Lek Duphaston nema androgenu, estrogenu, termogenu, kortikoidnu niti anaboličku aktivnost.

Kada se koristi zajedno sa estrogenom, moraju se razmotriti farmakodinamičke karakteristike za estrogen i to:

- uklanjanje simptoma nedostatka estrogena i šablona krvarenja
- uklanjanje simptoma menopauze je postignuto tokom prvih nekoliko nedelja terapije
- redovno krvarenje koje liči na menstrualno se javilo kod otprilike 75-80% žena koje su uzimale Duphaston i 1 mg Estradiola sa prosečnim trajanjem od 5 dana. To krvarenje uobičajeno počinje dana kada je primenjena poslednja tableta progestagenske faze. Probojna krvarenja i/ili tačkasta krvarenja su nastala kod otprilike 10% žena, amenoreja (bez krvarenja ili tačkasto krvarenje) je nastalo kod 10-25% žena po ciklusu tokom prve godine terapije.
- Primenom lekova Duphaston i 2 mg Estradiola, otprilike 90% žena je imalo regularno krvarenje. Početni dan i trajanje krvarenja, i broj žena sa intermitentnim krvarenjem je bio isti kao i kod primene lekova Duphaston i 1 mg Estradiola, amenoreja je nastala u 5-15% žena po ciklusu tokom prve godine terapije.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Nakon oralne primene, didrogesteron se brzo resorbuje sa vremenom postizanja maksimalne koncentracije u krvi ( $T_{max}$ ) između 0,5 i 2,5 sata. Apsolutna biološka raspoloživost didrogesterona (20 mg oralne doze u odnosu na 7,8 mg intravenske infuzije) je 28%.

Sledeća tabela prikazuje farmakokinetičke parametre didrogesterona (D) i 20  $\alpha$ -dihidrogesterona (DHD) nakon primene pojedinačne doze 10 mg didrogesterona:

	D	DHD
$C_{max}$ (nanograma/mL)	2,1	53,0
$PIK_{\infty}$ (nanograma·h/mL)	7,7	322,0

### Distribucija

Nakon intravenske primene didrogesterona volumen distribucije u ravnotežnom stanju je otprilike 1400 L. Didrogesteron i DHD se više od 90% vezuju za proteine plazme.

### Metabolizam

Nakon oralne primene, didrogesteron se brzo metaboliše do DHD. Najveća koncentracija u krvi glavnog aktivnog metabolita DHD je 1,5 sati nakon primene doze. Nivoi DHD u plazmi su značajno veći u poređenju sa osnovnim lekom. Odnos ukupne površine ispod krive koncentracija u funkciji vremena ( $PIK$ ) i maksimalne koncentracije leka u krvi ( $C_{max}$ ) DHD u odnosu na didrogesteron su 40 i 25, redom. Srednje terminalno poluvreme eliminacije didrogesterona i DHD je u rasponu od 5 do 7 i 14 do 17 sati, redom. Zajednička karakteristika svih metabolita je zadržavanje 4,6 dien-3-on konfiguracije osnovnog leka i odsustvo  $17\alpha$ -hidroksilacije. Ovo objašnjava nedostatak estrogenog i androgenog efekta didrogesterona.

### Eliminacija

Nakon oralne primene označenog didrogesterona, u proseku 63%, primenjene doze se izluči putem urina. Ukupni plazma klirens je 6,4 L/min.

U roku od 72 sata izlučivanje je završeno. DHD je prisutan u urinu pretežno kao konjugat glukuronske kiseline.

### Doza i vremenska zavisnost

Farmakokinetika leka posle pojedinačne i ponovljene doze je linearna u opsegu doza od 2,5 mg do 10 mg.

Poređenje farmakokinetičkih parametara pojedinačne i ponovljene doze pokazuje da se farmakokinetika didrogesterona i DHD ne menja kao rezultat ponovljenog doziranja. Ravnotežno stanje je dostignuto nakon 3 dana terapije.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni iz konvencionalnih studija pojedinačne i ponovljene toksičnosti, studije genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne pokazuju posebno opasnost za čoveka.

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova su pokazale povećano pojavljivanje istaknutih bradavica (između 11 i 19 dana starosti) i hipospadije za muško potomstvo pri visokim dozama koje se ne mogu porediti sa ljudskom populacijom. Stvarna opasnost od hipospadije kod ljudi ne može se odrediti u ispitivanjima na životinjama zbog velike razlike vrsta u metabolizmu između pacova i ljudi (videti odeljak 4.6).

Ograničeni podaci iz studija bezbednosti na životinjama ukazuju da didrogesteron ima efekat produženja porođaja, što je u skladu sa njegovom progestagenskom aktivnošću.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

laktoza monohidrat  
skrob, kukuruzni  
magnezijum-stearat  
hipromeloza  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

#### Film omotač:

*Opadry® Y-1-7000 White:*

hipromeloza  
makrogol 400  
titan-dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja -**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 20 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 blisterom i Uputstvom za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD, Bulevar Mihajla Pupina 115 a, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03269-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 15.12.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.05.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.