

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duphaston 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg dydrogesteronu.

Přípravek obsahuje 105,5 mg laktózy (což odpovídá 111,1 mg monohydrátu laktózy).  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Kulaté, bikonvexní, bílé potahované tablety s půlicí rýhou, označené na jedné straně „155“ z obou stran půlicí rýhy (velikost 7 mm).

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### **Nedostatek progesteronu**

- léčba dysmenorhey
- léčba endometriózy
- léčba sekundární amenorey
- léčba nepravidelného menstruačního cyklu
- léčba dysfunkčního děložního krvácení
- léčba premenstruačního syndromu
- léčba hrozícího potratu
- léčba habituálního potratu
- léčba infertility z luteální insuficience.

##### **Hormonální substituční terapie**

Duphaston vyvažuje vliv samotného estrogenu na endometrium při hormonální substituční terapii u žen s poruchami způsobenými přirozenou nebo chirurgicky navozenou menopauzou, které mají intaktní dělohu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování, léčebné schéma a délku léčby lze upravit podle závažnosti dysfunkce a klinické odpovědi.

Dysmenorhea: 10 mg dydrogesteronu 2krát denně od 5. do 25. dne menstruačního cyklu.

Endometrióza: 10 mg dydrogesteronu 2-3krát denně od 5. do 25. dne cyklu nebo kontinuálně.

Dysfunkční děložní krvácení (k zástavě krvácení): 10 mg dydrogesteronu 2krát denně po dobu 5 až 7 dní.

Při pokračování léčby se podává 10 mg dydrogesteronu 2krát denně od 11. do 25. dne cyklu. Počáteční den a počet dní léčby bude záviset na individuální délce cyklu.  
Krvácení z vysazení se objevuje, jestliže endometrium bylo příslušně připraveno buď endogenním nebo exogenním estrogenem.

Sekundární amenorhea: 10 nebo 20 mg dydrogesteronu denně. Podává se denně po dobu 14 dní během druhé poloviny předpokládaného menstruačního cyklu k docílení optimální transformace endometria, příslušně připraveného endogenním nebo exogenním estrogenem do sekreční fáze.

Premenstruační syndrom: 10 mg dydrogesteronu 2krát denně od 11. do 25. dne cyklu. Počáteční den a počet dní léčby bude záviset na individuální délce cyklu.

Nepravidelné cykly: 10 mg 2krát denně od 11. do 25. dne cyklu. Počáteční den a počet dní léčby bude záviset na individuální délce cyklu.

Hrozící potrat: 40 mg dydrogesteronu najednou, pak každých 8 hodin 10 mg až do vymizení příznaků.

Habituační potrat: 10 mg dydrogesteronu dvakrát denně až do dvanáctého týdne těhotenství.

Infertilita z luteální insuficience: 10 nebo 20 mg dydrogesteronu denně počínaje druhou polovinou menstruačního cyklu až do prvního dne dalšího cyklu. Léčba má trvat po dobu nejméně tří následujících cyklů.

#### Hormonální substituční terapie:

- Kontinuální sekvenční léčba: v kombinaci s kontinuálním podáváním estrogenů se užívá jedna tableta s 10 mg dydrogesteronu denně během posledních 14 dní každého 28denního cyklu, sekvenčním způsobem.
- Cyklická léčba: v kombinaci s cyklickým podáváním estrogenů s obdobím bez léčby, obvykle 21 dní léčby a 7 dní bez ní, se užívá jedna tableta s 10 mg dydrogesteronu denně během posledních 12-14 dní estrogenové léčby.
- V závislosti na klinické odpovědi lze dávkování upravit na 20 mg dydrogesteronu denně.

Neexistuje žádné odpovídající použití dydrogesteronu před menarche. Bezpečnost ani účinnost dydrogesteronu u dospívajících ve věku 12-18 let nebyly stanoveny. Data, která jsou v současné době k dispozici, jsou uvedena v bodě 4.8 a 5.1, ale neexistují žádná doporučení pro dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Při podávání vyšších dávek se užívání tablet rozděluje rovnoměrně během dne.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá nebo suspektní neoplasmata závislá na gestagenu.
- Meningeom nebo meningeom v anamnéze.
- Nevyjasněné vaginální krvácení.
- Je třeba vzít v úvahu kontraindikace pro užití estrogenů při použití v kombinaci s dydrogesteronem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Dříve než je léčba dydrogesteronem použita při abnormálním krvácení, má být vyjasněna etiologie tohoto krvácení. Během prvních měsíců léčby se může objevit krvácení z průniku nebo špinění. Jestliže se krvácení z průniku nebo špinění objeví po určité době léčby nebo pokračuje po ukončení léčby, má být vyšetřen důvod tohoto krvácení nebo špinění. Vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria

k vyloučení malignity endometria.

#### Stavy, které vyžadují dohled

Jsou-li přítomny, případně se dříve vyskytly nebo se v průběhu těhotenství nebo při předchozí hormonální léčbě zhoršily některé z následujících stavů, má být pacientka pečlivě sledována. Je třeba uvážit, že tyto stavy se mohou během léčby dydrogesteronem znovu vyskytnout nebo se zhoršit.

V takových případech má být zváženo ukončení léčby. Jedná se zvláště o tyto stavy:

- porfyrie
- deprese
- abnormální hodnoty jaterních testů, způsobené akutním nebo chronickým onemocněním jater.

#### Meningeom

Výskyt meningeomů (jednotlivých a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s používáním dydrogesteronu. Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je pacientce diagnostikován meningeom, jakákoli léčba zahrnující dydrogesteron musí být ukončena (viz bod 4.3). Po ukončení léčby bylo pozorováno zmenšení nádoru.

#### Ostatní stavy

#### Následující upozornění a opatření platí pro použití dydrogesteronu v kombinaci s estrogeny při hormonální substituční terapii (HRT):

Viz také upozornění a opatření v informaci o přípravcích obsahujících estrogeny.

Léčba postmenopauzálních symptomů hormonální substitucí má být zahájena pouze tehdy, pokud symptomy nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je třeba podrobně zvážit rizika a přínosy léčby, a to alespoň jednou ročně a pokračovat v HRT pouze tehdy, pokud přínosy převažují nad riziky.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladších žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

#### Lékařská vyšetření/kontroly

Před zahájením nebo obnovením HRT je nutno zjistit kompletní osobní a rodinnou zdravotní anamnézu. Lékařské vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou) se má řídit informacemi vycházejícími z anamnézy, kontraindikacemi a upozorněními pro použití HRT. V průběhu léčby se doporučuje provádět pravidelná kontrolní vyšetření, jejichž frekvence a charakter jsou individuální s ohledem na stav každé pacientky. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny v prsou mají hlásit svému lékaři nebo zdravotní sestře (viz níže „Karcinom prsu“). Vyšetření, včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, je třeba provádět v souladu s aktuálně přijímanou screeningovou praxí, upravenou s ohledem na klinické potřeby individuálních pacientek.

#### Hyperplazie a karcinom endometria

U žen s intaktní dělohou je zvýšeno riziko hyperplazie a karcinomu endometria, pokud se estrogeny podávají samostatně po delší dobu.

Přidáním progestagenu, jako je dydrogesteron, cyklicky po dobu nejméně 12 dní za měsíc/28denní cyklus nebo kontinuální kombinovaná estrogen-gestagenová léčba u žen s dělohou, může zabránit zvýšenému riziku spojenému s HRT samotným estrogenem.

#### Karcinom prsu

Celkové údaje ukazují na zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem: randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenní HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví přibližně po 3 (1-4) letech léčby.

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, především kombinovaná léčba estrogenem s progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může negativně ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

#### Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen-progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně hodnocení WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

#### Žilní tromboembolismus

HRT je spojována s 1,3-3násobným rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je mnohem pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později.

U pacientek se známými trombofilními stavy je zvýšené riziko vzniku VTE. Hormonální substituční terapie může toto riziko dále zvyšovat. U těchto pacientek je proto HRT kontraindikována.

Obecně uznávané rizikové faktory vzniku VTE zahrnují užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, delší nehybnost, obezitu ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologická onemocnění. V otázce, jakou roli mohou mít ve VTE křečové žíly, neexistuje shoda.

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů rodiny nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud po zahájení léčby dojde ke vzniku VTE, je třeba přípravek vysadit. Pacientky je třeba upozornit, aby se na svého lékaře obrátily ihned, jakmile si budou vědomy nástupu některého potencionálního symptomu tromboembolismu (např. bolestivé otoky dolních končetin, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe).

#### Ischemická choroba srdeční (CAD)

Randomizovaná, kontrolovaná hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem: relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání

kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen-progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

#### Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen-progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou, uplynuvší od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Údaje *in vitro* ukazují, že hlavní cesta metabolické přeměny, při níž se tvoří hlavní farmakologicky aktivní metabolit 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesteron (DHD), je katalyzována aldo-keto reduktázou 1C (AKR 1C) v lidském cytosolu. Kromě cytosolového metabolismu probíhají metabolické přeměny pomocí izoenzymů cytochromu P 450 (CYP), a to téměř výhradně prostřednictvím CYP3A4. Výsledkem je několik vedlejších metabolitů. Hlavní aktivní metabolit DHD je substrátem metabolické transformace pomocí CYP3A4.

Proto může být metabolismus dydrogesteronu a DHD zvýšen při současném užívání s látkami, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů CYP, jako jsou antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), přípravky k léčbě infekcí (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), šalvěj nebo ginkgo biloba.

Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory enzymů cytochromu, vykazují naopak enzym indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony.

Klinicky může zvýšený metabolismus dydrogesteronu vést ke sníženému účinku.

*In vitro* studie ukazují, že dydrogesteron ani DHD v klinicky relevantních koncentracích neinhibují ani neindukují enzymy CYP, metabolizující léky.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Odhaduje se, že více než 10 milionů žen bylo v těhotenství vystaveno dydrogesteronu. Dosud neexistují žádné známky škodlivého účinku užívání dydrogesteronu v těhotenství.

V literatuře se uvádí, že některé progestageny jsou spojovány se zvýšeným rizikem hypospadií. Avšak vzhledem k nejasným okolnostem během těhotenství nelze učinit definitivní závěr o vlivu progestagenů na riziko vzniku hypospadiie. Klinické studie, v nichž byl léčen dydrogesteronem omezený počet žen v časném stadiu těhotenství, neukázaly žádné zvýšené riziko. Žádná jiná epidemiologická data nejsou dosud k dispozici.

Vliv pozorovaný v neklinických embryo-fetálních a postnatálních vývojových studiích byl v souladu s farmakologickým profilem. Nežádoucí účinky se objevily jen při expozicích, které značně přesahovaly maximální expozice u člověka. Význam pro klinické použití je malý (viz bod 5.3).

Dydrogesteron lze během těhotenství užívat, pokud je to jasně indikováno.

#### Kojení

Neexistují data o vylučování dydrogesteronu do mateřského mléka. Zkušenosti s jinými progestageny ukazují, že progestageny a jejich metabolity přecházejí do mateřského mléka v malých množstvích. Není známo, zda existuje nějaké riziko pro dítě. Proto nemá být dydrogesteron v období kojení užíván.

#### Fertilita

Neexistuje důkaz o tom, že dydrogesteron v terapeutických dávkách snižuje fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dydrogesteron má menší vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Dydrogesteron může zřídka způsobit mírnou somnolenci nebo závrať, zvláště během několika prvních hodin po užití. Proto má být řízení vozidel a obsluha strojů věnována zvýšená pozornost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientek léčených dydrogesteronem v klinických studiích v indikacích bez estrogenové léčby jsou migréna/bolest hlavy, nauzea, menstruační poruchy a bolest/napětí prsů.

Následující nežádoucí účinky v níže uvedených frekvencích byly pozorované v klinických studiích s dydrogesteronem (n=3 483) v indikacích bez estrogenové léčby a ze spontánního hlášení:

Třídy systémových orgánů MeDRA	Časté ≥1/100 <1/10	Méně časté ≥1/1 000 <1/100	Vzácné ≥1/10 000 <1/1 000
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Zvětšení velikosti neoplazmat závislých na gestagenu (např. meningiomu)*
Poruchy krve a lymfatického systému			Hemolytická anémie*
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Migréna/bolest hlavy	Závrať	Somnolence
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	
Poruchy jater a žlučových cest		Změny v jaterních funkcích (se žloutenkou, astenií nebo pocitem nemoci a bolestí břicha)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická dermatitida (např. vyrážka, svědění, kopřivka)	Angioedém*

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Menstruační poruchy (včetně metroragie, menoragie, oligo/amenorey, dysmenorea a nepravidelná menstruace) Bolest/napětí prsů		Otok prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	

\* Nežádoucí účinky ze spontánního hlášení, které nebyly pozorovány v klinických studiích, jsou označeny frekvencí „vzácné“ na základě skutečnosti, že horní limit 95% intervalu spolehlivosti odhadu frekvence není vyšší než 3/x, kde x=3483 (celkový počet subjektů sledovaných v klinických studiích).

#### Nežádoucí účinky u dospělé populace

Na základě spontánních hlášení a omezených údajů z klinických studií se předpokládá, že profil nežádoucích účinků u dospívajících je podobný tomu, který je pozorován u dospělých.

#### Nežádoucí účinky, které jsou spojovány s léčbou kombinací estrogenu s progestagenem (viz také bod 4.4 a informaci o přípravku obsahujícím estrogen):

- Karcinom prsu, hyperplazie endometria, karcinom endometria, karcinom ovarií
- Žilní tromboembolie
- Infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická mozková příhoda

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 49/48*

*100 00 Praha 10*

*e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)*

## **4.9 Předávkování**

Údaje o předávkování u lidí jsou omezené. Dydrogesteron byl po perorálním podání dobře snášen (maximální denní dávka u lidí byla dosud 360 mg). Léčba má být symptomatická, nejsou známa žádná specifická antidota. Tato informace platí i pro předávkování u dětí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, deriváty pregnadienu ATC kód: G03DB01

Dydrogesteron je perorálně účinný progestin, který mění endometrium aktivované estrogeny do sekreční

fáze. Tím zajišťuje ochranu endometria před zvýšeným rizikem hyperplazie nebo karcinogeneze, které může být vyvoláno estrogeny. Dydrogesteron je indikován ve všech případech endogenního nedostatku progesteronu. Dydrogesteron nemá estrogení, androgení, termogenní, anabolické ani kortikoidní účinky.

#### Populace dospívajících

Omezená data z klinických studií ukazují, že dydrogesteron je účinný při zmírňování příznaků dysmenorey, premenstruačního syndromu, dysfunkčního děložního krvácení a nepravidelných cyklů v populaci pacientek mladších 18 let, podobně jako u dospělé populace.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce:

Po perorálním podání je dydrogesteron rychle absorbován.  $T_{max}$  se pohybuje mezi 0,5 až 2,5 hodinami. Absolutní biologická dostupnost dydrogesteronu (perorální dávka 20 mg oproti 7,8 mg intravenózní infuzi) je 28 %.

Následující tabulka uvádí farmakokinetické parametry dydrogesteronu (D) a 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) po podání jednotlivé dávky 10 mg dydrogesteronu:

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

#### Distribuce:

Po intravenózním podání dydrogesteronu je rovnovážný distribuční objem přibližně 1400 l. Dydrogesteron a DHD se z více než 90 % váží na plazmatické proteiny.

#### Biotransformace:

Po perorálním podání je dydrogesteron rychle metabolizován na DHD. Vrcholové hladiny hlavního aktivního metabolitu DHD jsou dosaženy asi 1,5 hodiny po podání dávky. Plazmatické hladiny DHD jsou podstatně vyšší než u mateřské látky. Poměr AUC u dydrogesteronu a DHD je 40, poměr  $C_{max}$  u těchto látek je 25. Průměrný terminální poločas dydrogesteronu je 5-7 hodin a u DHD je 14-17 hodin. Společným charakteristickým rysem všech metabolitů je zachování 4,6-dien-3-on konfigurace mateřské sloučeniny a absence 17 $\alpha$ -hydroxylace. To vysvětluje absenci estrogeních a androgeních účinků dydrogesteronu.

#### Eliminace:

Průměrně 63 % perorálně podané dávky značeného dydrogesteronu se vyloučí močí. Celková plazmatická clearance je 6,4 l/min.

Úplná eliminace nastane během 72 hodin. DHD je v moči přítomný hlavně jako glukuronid.

#### Linearita/nelinearita:

Farmakokinetika po jednorázovém a opakovaném podávání je lineární při rozmezí perorálních dávek 2,5 až 10 mg. Srovnání kinetiky po jednorázovém a opakovaném podávání ukazuje, že farmakokinetika dydrogesteronu a DHD se po opakovaném podávání nemění. Rovnovážný stav byl dosažen po 3 dnech léčby.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje získané z neklinických konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, studiích genotoxicity a karcinogenního potenciálu neukázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.



Studie reprodukční toxicity na potkanech ukázaly zvýšenou incidenci prominujících bradavek (ve věku 11 až 19 dní) a hypospadií u samčích potomků při vysokých dávkách, které nelze srovnávat s expozicí u člověka. Skutečné riziko hypospadie u člověka nelze na základě studií u zvířat určit, a to vzhledem k velkým druhovým rozdílům v metabolismu mezi potkanem a člověkem (viz také bod 4.6).

Omezená bezpečnostní data ze studií na zvířatech naznačují, že dydrogesteron má prodlužující účinek na porod, který je v souladu s jeho gestagenním účinkem.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA):

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro:

Monohydrát laktózy

Hypromelosa

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová soustava:

Hypromelosa

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry jsou z PVC s hliníkovou vrstvou (PVC/Al).

*Obsah balení:* 20 potahovaných tablet.

**Upozornění:**

Text na blistru je v rumunštině.

Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Nepoužitý léčivý přípravek nevyhazujte do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad

musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

THERAMEX IRELAND LIMITED  
3rd Floor, Kilmore House, Park Lane  
Spencer Dock, Dublin 1, Irsko

### **Souběžný dovozce**

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1– Nové Město, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/153/00-C/PI/026/23

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 4. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 11. 2025