

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duphaston 10 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține didrogesteron 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut : fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 111,10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă, marcate pe una dintre fețe cu “155” de o parte și de cealaltă parte a liniei mediane. Diametrul comprimatului este 7 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice***Terapia de substituție hormonală*

Pentru a contracara efectele estrogenilor asupra endometrului la femeile nehisterectomizate cărora li se administrează terapie de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul estrogenic, incluzând tulburări datorate menopauzei naturale sau a celei induse chirurgical.

Deficit progesteronic

Tratamentul deficitului progesteronic în :

- tratamentul iminenței de avort și a avortului habitual;
- tratamentul infertilității datorate insuficienței luteale;
- dismenoree;
- endometrioză
- tratamentul ciclurilor menstruale neregulate
- tratamentul amenoreei secundare
- tratamentul menometroragiei
- tratamentul sindromului premenstrual

4.2 Doze și mod de administrare

Doza, schema de tratament și durata acestuia sunt în funcție de severitatea afecțiunii și de răspunsul clinic.

Dismenoree: doza recomandată este de 10 mg sau 20 mg didrogesteron pe zi, din ziua 5 până în ziua 25 a ciclului menstrual.

Endometrioza: doza recomandată este de 10 mg până la 30 mg didrogesteron pe zi, din ziua 5 până în ziua 25 a ciclului menstrual sau continuu.

Hemoragii uterine disfuncționale (pentru a opri hemoragia): Doza recomandată este de 20 sau 30 mg didrogesteron pe zi, timp de până la 10 zile.

Pentru tratament continuu, se utilizează 10 sau 20 mg didrogesteron pe zi în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului menstrual. Data începerii tratamentului și numărul de zile de tratament sunt în funcție de durata ciclului menstrual individual.

Oprirea sângerării are loc dacă endometrul a fost refăcut fie cu estrogen endogen fie cu estrogen exogen.

Amenoree secundară: 10 sau 20 mg didrogesteron pe zi, zilnic timp de 14 zile în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului menstrual teoretic pentru a determina o transformare secretorie optimă a endometrului care a fost refăcut fie cu estrogen endogen fie cu estrogen exogen.

Sindrom premenstrual: 10 mg didrogesteron de două ori pe zi, începând cu a doua jumătate a ciclului menstrual până în prima zi a următorului ciclu. Data începerii tratamentului și numărul de zile de tratament sunt în funcție de durata ciclului menstrual individual.

Cicluri neregulate: doza recomandată este de 10 mg sau 20 mg didrogesteron pe zi, începând cu a doua jumătate a ciclului menstrual până în prima zi a următorului ciclu. Data începerii tratamentului și numărul de zile de tratament sunt în funcție de durata ciclului menstrual individual.

Iminență de avort: doza inițială recomandată este de până la 40 mg didrogesteron urmată de 20 mg sau 30 mg didrogesteron pe zi până la dispariția simptomelor.

Avort habitual: doza recomandată este de 10 mg didrogesteron de 2 ori pe zi până în săptămâna 12 de sarcină.

Infertilitate datorată insuficienței luteale: doza recomandată este de 10 mg sau 20 mg didrogesteron zilnic începând cu a doua jumătate a ciclului menstrual până în prima zi a următorului ciclu. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 3 cicluri menstruale consecutive.

Terapia de substituție hormonală

Tratament de substituție hormonală continuu: se administrează un estrogen continuu și se adaugă un comprimat de 10 mg didrogesteron în ultimele 14 zile ale fiecărui ciclu de 28 zile, în mod treptat.

Tratament ciclic: atunci când un estrogen este dozat ciclic cu un interval fără tratament, de obicei 21 zile cu tratament și 7 zile fără tratament.

Un comprimat de 10 mg didrogesteron se adaugă în ultimele 12-14 zile de tratament estrogenic.

În funcție de răspunsul clinic doza poate fi ajustată treptat la 20 mg didrogesteron pe zi.

Nu se cunosc date relevante privind utilizarea didrogesteronului înainte de menarhă.

Nu a fost stabilită eficacitatea și siguranța utilizării didrogesteronului la adolescente cu vârsta 12 -1 8 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct.4.8 și pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind doza.

Mod de utilizare

Se utilizează pe cale orală.

În cazul utilizării dozelor mai mari, comprimatele trebuie distribuite în mod egal pe parcursul zilei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la didrogesteron sau la oricare dintre excipienți.

- Diagnostic sau suspiciune de tumori maligne progesteron-dependente (de exemplu meningiom)
- Hemoragie vaginală de etiologie neprecizată;
- Contraindicații ale utilizării estrogenilor atunci când sunt utilizați concomitent cu didrogesteronul.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea terapiei cu didrogesteron pentru sângerări anormale, trebuie stabilită etiologia acestora.

Pot să apară sângerări în prima lună de tratament. Dacă sângerările apar după un timp de tratament sau continuă după întreruperea tratamentului, trebuie investigată cauza care poate să includă biopsie endometrială pentru a exclude cancerul de endometru.

Afecțiuni ce necesită monitorizare

Dacă oricare dintre următoarele situații sunt prezente, au apărut anterior și/ sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie luat în considerare că aceste afecțiuni pot să reapară sau să se agraveze în timpul tratamentului cu didrogesteron, în special la pacienții cu

- porfirie
- depresie
- rezultatele testelor funcției hepatice modificate determinate de afecțiune acută sau cronică hepatică

Alte afecțiuni

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Următoarele atenționări și precauții se aplică atunci când se utilizează didrogesteron concomitent cu estrogeni în tratamentul de substituție hormonală (TSH):

Consultați de asemenea atenționările și precauțiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru estrogeni.

Pentru tratamentul simptomelor din postmenopauză, TSH trebuie să fie inițiată numai dacă simptomele care afectează în mod negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie luată în considerare o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor cel puțin o dată pe an și TSH trebuie să fie continuată numai atâta timp cât beneficiile tratamentului depășesc riscul.

Datele privind riscurile asociate cu TSH în tratamentul menopauzei premature sunt limitate. Ca urmare a nivelului scăzut al riscului absolut la femeile tinere, echilibrul între beneficii și riscuri la aceste femei poate fi mai favorabil decât la femeile vârstnice.

Examinarea medicală/ urmărirea tratamentului

Înainte de începerea sau reinstaurării TSH, trebuie efectuată o anamneză completă care să cuprindă antecedentele personale patologice și antecedentele heredo-colaterale. Examenul fizic (incluzând examen ginecologic și al sânilor) trebuie să țină cont de acestea și de contraindicațiile și atenționările pentru utilizare. În timpul tratamentului, se recomandă examinări periodice, a căror natură și frecvență sunt adaptate individual. Pacientele trebuie sfătuite să informeze medicul sau asistenta asupra oricăror modificărilor apărute la nivelul sânilor (vezi pct. „Cancer de sân” prezent mai jos). Investigațiile, inclusiv mamografia, trebuie efectuate în conformitate cu practicile de screening actuale acceptate, adaptate în funcție de necesitățile clinice individuale.

Hiperplazia endometrială

La femeile nehisterectomizate, riscul apariției hiperplaziei endometriale și carcinomului endometrial crește când estrogenii sunt administrați în monoterapie pe perioade lungi de timp.

Adăugarea ciclică a progestogenului, cum este didrogesteronul, timp de cel puțin 12 zile pe lună/ciclu de 28 zile sau tratament concomitent estrogen-progesteron continuu la femeile nehisterectomizate, poate să prevină creșterea riscului asociat TSH numai cu estrogeni..

Cancer mamar

Datele generale sugerează un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează combinația estrogen-progesteron și posibil de asemenea în tratamentul TSH cu estrogeni în monoterapie, acesta fiind în funcție de durata TSH.

Tratamentul concomitent estrogen-progesteron:

Din studiul clinic randomizat, controlat cu placebo Women's Health Initiative (WHI) și studii epidemiologice, incluzând The Million Women Study (MWS), s-a raportat un risc relativ crescut al cancerului de sân la femeile tratate cu combinații estrogen- progestative utilizate ca TSH, cancer care devine evident după aproximativ 3 ani.

Pentru toate tipurile de TSH, riscul crescut devine evident în câțiva ani de tratament și crește odată cu durata tratamentului, dar revine la starea inițială după câțiva ani (cel mult 5 ani) de la întreruperea tratamentului.

TSH, în special tratamentul concomitent estrogen-progesteron crește densitatea imaginilor mamografice care poate influența negativ detectarea radiologică a cancerului mamar.

Cancer ovarian

Incidența cancerului ovarian este mult mai mică decât cea a cancerului mamar. Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care iau TSH cu estrogen în monoterapie sau în combinație estrogen-progestativ, risc care devine evident în maximum 5 ani de utilizare și scade în timp după încetarea tratamentului.

Alte studii, inclusiv studiul WHI, sugerează că utilizarea TSH combinate poate fi asociată cu un risc similar sau ușor mai mic.

Tromboembolismul venos

TSH este asociată cu un risc relativ crescut de dezvoltare a tromboembolismului venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară.

Apariția unui asemenea eveniment este mai probabilă în primul an de TSH decât mai târziu.

Pacientele cu tulburări trombofilice cunoscute prezintă un risc crescut de TEV și TSH se poate adăuga acestui risc. De aceea, la aceste paciente este contraindicată TSH.

Factorii de risc general recunoscuți pentru TEV includ utilizarea estrogenilor, vârsta înaintată, intervenție chirurgicală majoră, imobilizare prelungită, obezitate (IMC >30 kg/m²), sarcină/perioada postpartum, lupus eritematos sistemic (LES) și cancer. Nu este nici un consens în ceea ce privește rolul posibil al varicelor venoase în apariția TEV.

Similar tuturor pacienților cu status post-operator, trebuie acordată o atenție deosebită măsurilor profilactice de prevenire a TEV după intervenție chirurgicală. Dacă se anticipează o imobilizare prelungită după anumite intervenții chirurgicale, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reînceput până când femeia nu este complet mobilizată.

La femeile fără antecedente de TEV dar cu o rudă de grad unu care are antecedente de tromboză la vârstă tânără, se poate efectua screening după o evaluare atentă a limitelor acestuia (numai o parte din defectele trombofilice pot fi detectate prin screening).

TSH este contraindicată dacă este identificat un defect trombofilic care izolează membrii familiei cu tromboză sau dacă defectul este sever (de exemplu deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C sau o combinație a deficitelor).

Tratamentul cu TSH necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc la femeile care utilizează deja tratament anticoagulant.

Dacă TEV se dezvoltă după începerea terapiei, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului când prezintă un potențial simptom de

tromboembolism (de exemplu edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere precordială bruscă, dispnee).

Boala coronariană (BC)

Din studii clinice randomizate, controlate nu există dovezi referitoare la protecția privind infarctul de miocard la femeile cu sau fără BC preexistent care utilizează TSH combinat estrogen-progesteron sau estrogen în monoterapie.

Tratamentul combinat estrogen-progesteron: riscul relativ de BC în timpul utilizării TSH combinat estrogen-progesteron este ușor crescut. Cum riscul absolut de BC la inițiere este dependent foarte mult de vârstă, numărul de cazuri extra de BC ca urmare a utilizării estrogen-progesteron este foarte mic la femeile sănătoase aproape de menopauză, dar va crește cu vârsta.

Accident vascular cerebral ischemic

Tratamentul combinat estrogen-progesteron și estrogen în monoterapie sunt asociate o creștere de 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică cu vârsta sau cu timpul rămas până la menopauză. Totuși, cum riscul la inițiere de accident vascular cerebral este foarte strâns legat de vârstă, riscul general de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește cu vârsta.

Excipienți:

Acest medicament conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că principala cale de metabolizare prin care se obține metabolitul farmacologic activ, 20 α –dihidroprogesteron (DHD) este catalizată de aldo-keto reductaza 1C (AKR 1C) din citoplasma umană. Alături de metabolizarea citoplasmatică, există și transformări metabolizate de izoenzimele CYP ale citocromului P450, aproape exclusiv prin intermediul CYP3A4, generând mai mulți metaboliți minori.

Principalul metabolit activ DHD este substrat pentru transformarea metabolică de către CYP3A4.

Prin urmare, metabolizarea didrogesteronului și DHD poate fi crescută prin asocierea cu medicamente cunoscute ca inductoare enzimatică CYP, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină), antibioticele (de exemplu rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz) și preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), salvie sau ginkgo biloba. Ritonavir și nelfinavir, deși cunoscuți ca inhibitori puternici ai enzimelor citocromului prin contrast prezintă proprietăți inductoare a enzimelor când sunt utilizate concomitent cu hormoni steroizi. Din punct de vedere clinic, creșterea metabolizării didrogesteronului poate să ducă la scăderea efectului.

Studiile *in vitro* au arătat că didrogesteronul și DHD în concentrații relevante clinic nu inhibă sau nu induc enzimele CYP care metabolizează medicamentul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Se estimează că mai mult de 10 milioane de gravide au fost expuse la didrogesteron. Până acum nu a fost niciun indiciu privind prezența unui efect nociv al didrogesteronului utilizat în timpul sarcinii.

În literatură s-a raportat că unele progestative sunt asociate unui risc crescut de hipospadias. Cu toate acestea, datorită factorilor confuzabili din timpul sarcinii, nu se poate trage o concluzie definitivă în legătură cu contribuția progestativelor în apariția hipospadiasului.

Studiile clinice, în care un număr limitat de femei au utilizat didrogesteron în prima perioadă a sarcinii, nu au arătat niciun risc crescut. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice.

Efectele observate în studii non-clinice privind dezvoltarea embrio-fetală și post natală au fost conform cu profilul farmacologic. Efecte negative au avut loc numai la expunere importantă, având relevanță mică pentru practica clinică (vezi pct. 5.3).

Didrogesteronul poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă este indicat în mod clar.

Alăptarea

Nu sunt date privind eliminarea didrogesteronului în laptele matern. Experiența cu alte progestative indică că progestativele și metabolizii se elimină în laptele matern în cantitate mică. Nu se știe dacă este un risc pentru copil. De aceea, didrogesteronul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt date care să demonstreze că didrogesteronul în doze terapeutice scade fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Didrogesteronul influențează în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Rareori, didrogesteronul poate determina somnolență ușoară și/sau amețeli, în special în primele câteva ore după administrare. Prin urmare, trebuie atenție în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studii clinice la pacienții cu tratament cu didrogesteron, cu indicații care nu au necesitat tratament cu estrogen au fost: migrenă/cefalee, greață, dismenoree și durere/sensibilitate la nivelul sânilor.

Reacțiile adverse următoare au fost raportate în studii clinice cu didrogesteron (n=3483) în indicații fără tratament cu estrogen și din raportări spontane, cu frecvența menționată în continuare :

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, organe, sisteme și frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10); frecvente ($\geq 1/100$ și <1/10); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și <1/100); rare ($\geq 1/10000$ și <1/1000); foarte rare (<1/10000) inclusiv cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și <1/10	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și <1/100	Rare $\geq 1/10000$ și <1/1000
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Creșterea mărimii tumorilor progesteron-dependente (de exemplu, meningiom)*
Tulburări hematologice și limfatică			Anemie hemolitică*
Tulburări psihice		Depresie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Migrene/cefalee	Amețeală	Somnolență
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături	
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică modificată (cu icter, astenie sau stare	

		generală de rău și durere abdominală)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită alergică (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie)	Angioedem*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Dereglări menstruale (inclusiv metroragie, menoragie, oligo-/amenoree, dismenoree și menstruație neregulată) Durere/sensibilitate la nivelul sânelui		Umflarea sânelui
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	

* Efectele adverse provenite din raportări spontane, care nu au fost observate în studiile clinice, au fost atribuite cu frecvența "rare", datorită faptului că limita superioară a intervalului de încredere de 95% al frecvenței estimate, nu este mai mare de 3/x, unde x = 3483 (numărul total de subiecți observați în studii clinice).

Reacții adverse la adolescenți

Ca urmare a raportărilor spontane și a datele limitate provenite din studiile clinice, profilul reacțiilor adverse la adolescenți se așteaptă a fi similar cu cel observat la adulți.

Reacții adverse asociate cu un tratament estrogen/progesteron (vezi și pct. 4.4 și informațiile despre produsul cu estrogen):

- cancer de sân, hiperplazie endometrială, carcinom endometrial, cancer ovarian
- tromboembolism venos
- infarct miocardic, boală arterială coronariană, accident vascular cerebral ischemic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Există date limitate privind supradozajul cu didrogesteron la om. Didrogesteronul este bine tolerat după administrare orală (la om doza zilnică maximă administrată este de 360 mg). Nu există antidot specific, iar tratamentul este simptomatic. Această informație este valabilă și în cazul supradozajului la copii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: progestative, derivați de pregnandionă, codul ATC: G03D B01.

Didrogesteronul este un progesteron activ pe cale orală care produce un endometru secretor complet, într-un uter pregătit cu estrogen, furnizând astfel protecție împotriva riscului de hiperplazie endometrială și/sau carcinogeneză indusă de estrogeni. Este indicat în toate cazurile de deficiență endogenă de progesteron. Didrogesteronul nu are acțiune estrogenică, androgenică, termogenă, anabolizantă sau de tip corticoid.

Adolescente

Datele limitate din studii clinice indică faptul că didrogesteronul este eficace în ameliorare unor simptome precum dismenoree, sindrom premenstrual, sângerare uterină și cicluri menstruale neregulate, la populațiile de paciente cu vârsta mai mică de 18 ani, într-un mod similar ca și la populația adultă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrare orală, didrogesteronul este rapid absorbit, cu un T_{max} între 0,5 și 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a didrogesteronului (doza orală de 20 mg versus 7,8 mg perfuzie intravenoasă) este de 28%.

Tabelul următor furnizează parametri farmacocinetici pentru didrogesteron (D) și pentru 20 α -dihidrodidrogesteron (DHD) după o singură administrare de 10 mg didrogesteron:

	D	DHD
	ng/ml	ng·h/mL
C_{max} (ng/ml)	2,1	53,0
ASC_{inf} (ng·h/mL)	7,7	322,0

Distribuție:

După administrarea intravenoasă a didrogesteronului, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 1400 L. Didrogesteronul și DHD se leagă mai mult de 90% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare:

După administrare orală, didrogesteronul este rapid metabolizat la DHD. Concentrația principalului metabolit activ DHD, atinge un vârf după aproximativ 1,5 ore după doză. Concentrațiile plasmatiche ale DHD sunt considerabil mai mari, în comparație cu medicamentul bază. Raporturile ASC și C_{max} pentru DHD și didrogesteron sunt 40 și respectiv 25. Timpul mediu de înjumătățire pentru didrogesteron și DHD variază între 5-7 ore și respectiv, 14-17 ore. O proprietate comună pentru toți metaboliții menționați este menținerea configurației de 4,6-dien-3-onă a compusului bază și absența hidroxilării în poziția 17 α . Acest lucru explică lipsa efectelor estrogenice și androgenice ale didrogesteronului.

Eliminare:

După administrarea orală a didrogesteronului marcat, aproximativ 63% din doză este excretată în urină. Clearance-ul total plasmatic este de 6,4 L/min.

După 72 ore excreția este completă. DHD este prezent în urină predominant sub formă de acid glucuronic conjugat.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica în intervalul de doze orale 2,5-10 mg, atât în cazul unei singure doze, cât și în cazul dozelor multiple, este liniară. Comparația între cinetica dozei unice și a dozelor multiple arată că farmacocinetica didrogesteronului și DHD nu se schimbă în urma dozelor repetate. Starea de echilibru se atinge după 3 zile de tratament.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute din studiile convenționale privind toxicitatea după doză unică sau doze repetate, potențialul genotoxic și carcinogenic, au arătat că nu există un risc special pentru oameni. Studiile de toxicitate a reproducerii la șobolani au demonstrat creșterea incidenței mameloanelor proeminente (pentru vârste cuprinse între 11-19 zile) și hipospadias la urmașii masculi, la doze mari,

care nu sunt comparabile cu expunerea la om. Riscul actual de hipospadias la oameni nu poate fi evaluat în studiile la animale ca urmare a diferențelor majore de metabolism între cele două specii: șobolani și oameni (vezi pct. 4.6).

Datele limitate de siguranță la animale sugerează faptul că didrogesteronul are efect de prelungire a parturii, ceea ce este în acord cu acțiunea sa de tip progesteronic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film :

Hipromeloză

Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu un blister din PVC/Al a 20 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2078/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2024