

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terolut 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää dydrogesteronia 10 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 111,1 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus:

Pyöreä, kaksoiskupera, jakourteinen valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”155” jakourteen molemmilla puolilla tabletin toisella puolella. Halkaisija 7 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dysmenorrea, endometrioosi, sekundaarinen amenorrea, toiminnalliset vuotohäiriöt, epäsäännöllinen sykli, premenstruaalinen syndrooma, postmenopausaalinen korvaushoito estrogeenihoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos, hoitoaikataulu ja hoidon kesto tulee sovittaa toimintahäiriön vaikeusasteen sekä kliinisen vasteen mukaan.

Dysmenorrea: 1 tabl. 2 kertaa päivässä kierron 5.–25. päivinä.

Endometrioosi: 1 tabl. 2–3 kertaa päivässä kierron 5.–25. päivinä tai jatkuvasti.

Toiminnalliset vuotohäiriöt: vuodon lopettaminen: 2–3 tablettia päivässä korkeintaan 10 päivän ajan. Jatkuva hoito: 1 tabl. 2 kertaa päivässä kierron 15.–24. päivinä 2–3 kierron ajan. Tarvittaessa kombinoidaan estrogeenihoidon kanssa.

Epäsäännöllinen sykli: 1 tabl. kierron 15.–25. päivinä.

Sekundaarinen Amenorrea: Estrogeenijakson lopussa 1 tabl. 15.–25. päivinä.

Premenstruaalinen syndrooma: 1 tabl. 2 kertaa päivässä kierron 15.–26. päivinä tai lyhyemmälle jaksolle.

Suosittelavaa on aloittaa hoito 3–4 päivää ennen oireiden alkamista.

Postmenopausaalinen korvaushoito:

- Jatkuvan estrogeenihoidon aikana 1 tabl. päivässä kunkin jakson 12–14 viimeisen päivän aikana

- Jaksoittaisen estrogeenihoidon aikana 1 tabl. päivässä 12–14 viimeisen estrogeenihoitopäivän ajan.

Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan kaksinkertaistaa.

Dydrogesteronin käyttö ennen kuukautisten alkamista ei ole aiheellista. Dydrogesteronin turvallisuutta ja tehoa 12–18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Suuria annoksia käytettäessä, tilanteissa, joissa vuorokausiannos on enemmän kuin 1 tabletti, tabletit on otettava tasaisin välein päivän aikana, jotta voidaan välttää plasman lääkeainepitoisuuden vaihtelut ja sen mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- todettu tai epäilty progestiiniiriippuvainen kasvain
- emätinverenvuoto, jonka syytä ei tunneta
- käytettäessä dydrogesteronia estrogeenivalmisteiden kanssa on otettava huomioon estrogeenivalmisteiden käytön vasta-aiheet
- imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen dydrogesteroni-hoidon aloitusta epätavallisen verenvuodon hoitoon tulee vuodon syy selvittää.

Läpäisyvuotoa ja tiputtelua saattaa esiintyä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Syy tulee tutkia, jos läpäisyvuotoa tai tiputtelua ilmaantuu jonkin ajan kuluttua hoidon aloituksesta tai ne jatkuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimukset saattavat sisältää endometriumin eli kohdun limakalvon biopsian, jotta maligniteetit voidaan poissulkea.

Tarkkailua vaativat tilat

Mikäli jokin seuraavista tautitiloista todetaan, on todettu aikaisemmin ja/tai se on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, on potilasta seurattava tarkasti. On huomattava, että nämä tilat voivat uusiutua tai pahentua Terolut-hoidon aikana ja lääkityksen lopettamista tulisi harkita:

- porfyria
- masennus
- epänormaalit maksa-arvot, jotka johtuvat akuutista tai kroonisesta maksasairaudesta
- valmisteiden käyttöä ei suositella, mikäli potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat dydrogesteronin käyttöä hormonikorvaushoidossa (HRT) yhdessä estrogeenin kanssa:

Ks. myös kyseisen estrogeenivalmisteiden tuotetiedoissa mainitut varoitukset ja varotoimet.

Vaihdevuosisoireiden hoidossa hormonikorvaushoito aloitetaan vain, jos oireet heikentävät elämänlaatua. Hoidon riskit ja hyödyt on aina arvioitava huolellisesti vähintään kerran vuodessa ja hormonikorvaushoitoa jatkettava vain niin kauan kuin hyödyt ovat riskejä suuremmat. Näyttö ennen aikaisten vaihdevuosien hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä on vähäistä. Nuoremmilla naisilla absoluuttinen riski on kuitenkin pieni, joten hyöty-riskisuhde saattaa olla heillä suotuisampi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen kuin hormonikorvaushoito aloitetaan ensimmäistä kertaa tai uudelleen, potilaan anamneesi ja sukuanamneesi on selvitettävä perusteellisesti. Potilaalle on tehtävä lääkärintarkastus (myös sisätutkimus ja rintojen tutkiminen), jossa otetaan huomioon nämä tiedot, vasta-aiheet ja käyttöä koskevat varoitukset. Hoidon aikana määräaikaisten tarkastukset on syytä sovittaa potilaskohtaisesti. Potilaille on kerrottava, millaiset muutokset rinnoissa tulee ilmoittaa lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. ”Rintasyöpä” jäljempänä). Tutkimukset, mm. asianmukaiset kuvantamistutkimukset, kuten mammografia, tehdään nykyisen seulontakäytännön mukaisesti ja potilaskohtaiset kliiniset tarpeet huomioon ottaen.

Endometriumin hyperplasia ja karsinooma

Naisilla, joilla on kohtu, pelkän estrogeenin pitkäaikaiskäyttö suurentaa endometriumin hyperplasian ja karsinooman riskiä. Naisilla, joille ei ole tehty kohdunpoistoa, pelkkään estrogeenikorvaushoitoon liittyvä riskin suureneminen voidaan välttää lisäämällä hoitoon progestiini, kuten dydrogesteroni, jaksottaisesti, vähintään 12 vrk ajaksi kuukautta / 28 vrk kiertoa kohti, tai käyttämällä jatkuvaa estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa, että rintasyöpäriski on suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä naisilla tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito: Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa Women's Health Initiative - tutkimuksessa (WHI) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti havaittu rintasyöpäriskin suureneminen noin 3 (1–4) hoitovuoden kuluttua estrogeeni-progestiiniyhdistelmäkorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Laajasta meta-analysista saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rinnan tiivyttyä mammografiakuviissa, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen.

Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski.

Laskimoperäinen tromboembolia

Hormonikorvaushoidon yhteydessä laskimotromboemboolian eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian riski suurenee 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisia tapahtumia esiintyy todennäköisemmin ensimmäisen hormonikorvaushoitovuoden aikana kuin myöhemmin.

Tunnettu trombofiilinen sairaus suurentaa laskimotromboemboliariskiä, jota hormonikorvaushoito saattaa suurentaa entisestään. Hormonikorvaushoito on siksi näillä potilailla vasta-aiheista.

Laskimotromboemboolian riskitekijöinä pidetään yleisesti mm. seuraavia tekijöitä: estrogeenien käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkäaikainen liikkumattomuus, lihavuus (painoindeksi > 30 kg/m²), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (LED) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta vaikutuksesta laskimotromboemboliaan ei ole yksimielisyyttä.

Kuten kaikilla postoperatiivisilla potilailla, laskimotromboemboolian estotoimenpiteitä on harkittava leikkauksen jälkeen. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkäaikainen liikkumattomuus, suositellaan hormonikorvaushoidon keskeyttämistä 4–6 viikkoa ennen leikkausta. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei ole anamneesissa laskimotromboemboliaa, mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun sen rajoituksia on pohdittu huolellisesti (seulonnassa havaitaan vain osa trombofiilisistä häiriöistä). Hormonikorvaushoito on vasta-aiheista, jos potilaalla havaitaan trombofiilinen

häiriö, johon liittyy suvuitaista tromboositaipumusta tai joka on vaikea (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai useita puutoksia yhtä aikaa).

Naisilla, jotka saavat jo pitkäaikaista antikoagulanttihoitoa, hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhdetta on punnittava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyi laskimotromboembolia hoidon aloittamisen jälkeen, hoito on keskeytettävä. Potilaita on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos heillä on mahdollisia tromboemboliaoireita (esim. kivuliasta turvotusta sääressä, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät viittaa siihen, että estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito tai pelkkä estrogeenikorvaushoito suojaisi sydäninfarktia vastaan sepelvaltimotautitilanteesta riippumatta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito: Suhteellinen sepelvaltimotautiriski on estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon aikana lievästi suurentunut. Lähtötilanteen absoluuttinen sepelvaltimotautiriski riippuu vahvasti iästä. Estrogeeni-progestiinihoidosta johtuvien ylimääräisten sepelvaltimotautitapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä vaihdevuotia olevilla naisilla, mutta suurenee iän myötä.

Aivoinfarkti

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoon ja pelkkään estrogeenihoitoon liittyy enintään 1,5-kertainen aivoinfarktin riski. Suhteellinen riski ei muutu iän eikä vaihdevuosista kuluneen ajan myötä. Lähtötilanteen aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, joten aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot osoittavat, että aldo-ketoreduktaasi 1C (AKR 1C) katalysoi ihmisen sytosolissa merkittävää metaboliareittiä, joka tuottaa pääasiallista farmakologisesti aktiivista metaboliittia, 20 α -dihydrodydrogesteronia (DHD). Sytosolin metabolian jälkeen tapahtuu metabolia transformatioita sytokromi P₄₅₀-isoentsyymien (CYP), lähes yksinomaan CYP 3A4:n, välityksellä ja niissä muodostuu useita vähäisempiä metaboliitteja. Pääasiallinen aktiivinen metaboliitti DHD on CYP 3A4:n välityksellä tapahtuvan metaboliittien transformaaion substraatti.

Dydrogesteronin ja DHD:n aineenvaihdunta voi siis nopeutua, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP-entsyymejä tunnetusti indusoivien aineiden, kuten epilepsialääkkeiden (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini), infektiolääkkeiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi) tai esim. mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), salviaa tai neidonhiuspuuta sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Ritonaviirilla ja nelfinaviirilla, joiden tiedetään olevan voimakkaita CYP450-estäjiä, on kuitenkin entsyymejä indusioivia vaikutuksia, jos niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa.

Dydrogesteronin metabolian nopeutuminen voidaan havaita kliinisesti tehon heikkenemisenä.

In vitro -tutkimusten mukaan dydrogesteroni ja DHD eivät estä eivätkä indusoi CYP450-järjestelmän lääkemetaboliaan osallistuvia entsyymejä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaisia dydrogesteronialtistuksia arvioidaan olevan yli 10 miljoonaa. Tähän mennessä mikään ei viittaa siihen, että dydrogesteronin raskaudenaikaisella käytöllä olisi haitallisia vaikutuksia.

Joidenkin progestiinien käyttöön on kirjallisuudessa raportoitu liittyvän hypospadiariskin suureneminen. Raskaudenaikaisten sekoittavien tekijöiden vuoksi ei kuitenkaan voida tehdä tarkkoja päätelmiä progestiinien merkityksestä hypospadiatapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa rajallinen määrä naisia on käyttänyt dydrogesteronia alkuraskauden aikana, ei ole havaittu riskin suurenemista. Muita epidemiologisia tietoja ei toistaiseksi ole saatavilla.

Ei-kliinisissä alkio- ja sikiötutkimuksissa ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa havaitut vaikutukset vastasivat farmakologista profiilia. Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys (ks. kohta 5.3).

Dydrogesteronia voidaan käyttää raskauden aikana, jos käyttö on selvästi aiheellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dydrogesteroni ihmisen rintamaitoon. Muista progestiineista saatu kokemus viittaa siihen, että progestiinit ja niiden metaboliitit erittyvät rintamaitoon pieninä määrinä. Ei tiedetä, aiheuttaako tämä lapsen kohdistuvan riskin. Dydrogesteronia ei siis saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Dydrogesteronin hedelmällisyyttä alentavasta vaikutuksesta ei ole näyttöä terapeuttisia annoksia käytettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dydrogesteronilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Dydrogesteroni saattaa harvoin aiheuttaa lievää uneliaisuutta ja/tai huimausta etenkin ensimmäisten tuntien aikana lääkkeen otosta. Tästä syystä, varovaisuutta tulee noudattaa autoa ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Indikaatioitten kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset dydrogesteronia saavilla potilailla ilman estrogeenihoitoa ovat migreeni/päänsärky, pahoinvointi, kuukautishäiriöt ja rintojen kipu/arkuus.

Seuraavat haittavaikutukset ovat havaittu kliinisissä tutkimuksissa alla esitetyissä yleisyysluokissa käytettäessä dydrogesteronia (n=3483) sen indikaatioissa ilman estrogeenihoitoa ja spontaaneista raporteista.

| MedDRA elinluokitus | Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Melko harvinaiset $\geq 1/1000$, $< 1/100$ | Harvinaiset $> 1/10000$, $< 1/1000$ |
|---|---------------------------------|--|---|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | | | progestiiniiriippuvaisten kasvainten suureneminen |
| Veri ja imukudos | | | Hemolyyttinen anemia* |
| Psykkiset häiriöt | | Masennus | |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyys |
| Hermosto | Päänsärky/migreeni | Huimaus | Uneliaisuus |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Oksentelu | |
| Maksa ja sappi | | Poikkeava maksan toiminta (johon liittyy keltaisuutta, asteniaa tai pahoinvointia, sekä vatsakipuja) | |

| | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|
| MedDRA elinluokitus | Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Melko harvinaiset $\geq 1/1000$, $< 1/100$ | Harvinaiset $> 1/10000$, $< 1/1000$ |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Allerginen ihottuma (esim. ihottuma, kutina ja urtikaria) | Angioedeema* |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Kuukautishäiriöt (mukaan lukien metrorragia, menorragia, oligo/amenorrea, dysmenorrea, epäsäännölliset kuukautiset | | Rintojen turpoaminen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kipu/arkuus rinnoissa | | Edeema |
| Tutkimukset | | Painon nousu | |

* Spontaanit raportit, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, on määritelty yleisyysluokkaan harvinaiset johtuen siitä, että 95 % luottamusvälin yläraja tässä arvioidussa yleisyysluokassa ei ole korkeampi kuin 3/x, missä x=3483 (tutkimuksiin osallistuneiden tutkittavien kokonaismäärä).

Haittavaikutukset nuorilla

Pohjautuen spontaneihin raportteihin ja rajalliseen kliiniseen tutkimustietoon, nuorten haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla on todettu.

Haittavaikutukset, jotka liittyvät estrogeeni-progestiinihoitoon (ks. myös kohta 4.4 ja estrogeenivalmisteen valmisteyhteenveto):

- rintasyöpä
- endometriumin hyperplasia, endometriumin syöpä
- munasarjasyöpä
- sukupuolihormonista riippuvaliset (hyvän- ja pahanlaatuiset) kasvaimet
- laskimotukos
- sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, iskeeminen aivohalvaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä on vähän tietoja. Dydrogesteroni oli hyvin siedetty oraalisen annon jälkeen (suurin toistaiseksi käytetty vuorokausiannos ihmisellä 360 mg). Erityisiä antidootteja ei ole; hoidon tulisi olla oireenmukaista. Edellä mainittu koskee myös yliannostusta lapsilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit. ATC-koodi: G03DB01.

Dydrogesteroni on oraalinen progestiini, joka aikaansaa endometriumin täydellisen sekreettion ja suojaa estrogeenihoidon aiheuttamalta suurentuneelta riskiltä sairastua endometrium hyperplasiaan ja/tai karsinomaan. Dydrogesteronilla ei ole estro- tai androgeenisia, termogeenisia, anabolisia tai kortikoidiominaisuuksia.

Nuoret

Rajallisten kliinisten tutkimustietojen mukaan dydrogesteroni lievittää kuukautiskipuja, PMS-oireita, toiminnallisia vuotohäiriöitä ja epäsäännöllistä kuukautiskierrtoa alle 18-vuotiailla potilailla tehokkaasti, samaan tapaan kuin aikuisillakin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Suun kautta otettu dydrogesteroni imeytyy nopeasti, ja sen T_{max} on 0,5–2,5 tuntia. Dydrogesteronin absoluuttinen biologinen hyötyosuus (20 mg suun kautta vs. 7,8 mg laskimoinfuusiona) on 28 %. Seuraavassa taulukossa esitetään dydrogesteronin (D) ja 20 α -dihydrodydrogesteronin (DHD) farmakokineettiset parametrit 10 mg dydrogesteronikerta-annoksen jälkeen:

| | D | DHD |
|-----------------------|-----|-------|
| C_{max} (ng/ml) | 2.1 | 53.0 |
| AUC_{inf} (ng·h/ml) | 7.7 | 322.0 |

Jakautuminen:

Laskimoon annetun dydrogesteronin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 1 400 l. Dydrogesteroni ja DHD sitoutuvat plasman proteiineihin yli 90-prosenttisesti.

Biotransformaatio:

Suun kautta otettu dydrogesteroni metaboloituu nopeasti DHD-yhdisteeksi. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, DHD:n, huippupitoisuus saavutetaan 1,5 h lääkkeenannon jälkeen. DHD:n pitoisuudet plasmassa ovat merkittävästi kanta-aineen pitoisuuksia suuremmat. DHD:n AUC-arvo on noin 40-kertainen ja C_{max} noin 25-kertainen dydrogesteroniin nähden. Dydrogesteronin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 5–7 h ja DHD:n 14–17 h. Kaikille metaboliiteille yhteinen piirre on kanta-aineen 4,6-dieeni-3-oni-rakenteen säilyminen ja 17 α -hydroksylaation puute. Tämä selittää, miksi dydrogesteronilla ei ole estrogeeni- eikä androgeenivaikutuksia.

Eliminaatio:

Kun merkittävä dydrogesteronia otetaan suun kautta, keskimäärin 63 % annoksesta erittyy virtsaan. Kokonaispuhdistuma plasmasta on 6,4 l/min. Aine erittyy elimistöstä kokonaan 72 tunnin kuluessa. DHD:ta esiintyy virtsassa lähinnä glukuronihappokonjugaattina.

Riippuvaisuus annoksesta ja ajasta

Kerta- ja toistuvaisannosten farmakokinetiikka on lineaarinen peroraalisessa käytössä annosalueella 2,5–10 mg. Kerta- ja toistuvaisannosten kinetiikan vertailu osoittaa, ettei dydrogesteronin eikä DHD:n farmakokinetiikka muutu toistuvassa annostelussa. Vakaa tila saavutettiin 3 hoitovuorokauden kuluttua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvaisannosten aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuutta

koskeneet tutkimukset rotalla osoittivat, että suurentuneiden nännien (11–19 vrk iässä) ja hypospadian ilmaantuvuus suurenee urospoikasilla käytettäessä suuria annostuksia, joita ei voida verrata ihmiselle aiheutuvaan altistukseen. Hypospadian todellista riskiä ihmisellä ei voida päätellä eläintutkimusten perusteella, sillä rotan ja ihmisen lajinvälinen metaboliaero on suuri (ks. myös kohta 4.6).

Eläinkokeista saatujen, turvallisuutta koskevien rajallisten tietojen perusteella dydrogesteroni viivästyttää synnytystä, progestogeenisen vaikutuksensa mukaisesti.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tutkimukset ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnista ovat osoittaneet, että dydrogesteroni voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Maissitärkkelys

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällys:

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 tabl. (kalenteripakkaus), 30 tabl. tai 60 tabl. PVC/Al-läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle. Lääkkeitä, joita ei enää tarvita, ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9869

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11 tammikuu 1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5 lokakuu 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terolut 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 10 mg dydrogesteron.

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 111,1 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Läkemedelsbeskrivning:

Rund, bikonvex, vit, filmdragerad tablett med brytskåra, märkt på ena sidan av tablettens med ”155” på båda sidorna av brytskåran. Diameter 7 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dysmenorré, endometrios, sekundär amenorré, funktionella blödningsrubbnings, oregelbunden menstruation, premenstruellt syndrom, postmenopausal hormonsättningsterapi med östrogenbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosering, behandlingsschema och behandlingstid ska justeras efter svårighetsgraden av dysfunktionen och det kliniska terapivaret.

Dysmenorré: 1 tabl. 2 gånger dagligen dagarna 5–25 i menstruationscykeln.

Endometrios: 1 tabl. 2–3 gånger dagligen dagarna 5–25 i menstruationscykeln eller kontinuerligt.

Funktionella blödningsrubbnings: för att stoppa läckaget: 2–3 tabletter dagligen i upp till 10 dagar.

Kontinuerlig behandling: 1 tabl. 2 gånger dagligen dagarna 15–24 i menstruationscykeln under 2–3 cykler.

Kombineras med östrogenbehandling vid behov.

Oregelbunden menstruationscykel: 1 tabl. dagarna 15–25 i menstruationscykeln.

Sekundär amenorré: 1 tabl. i slutet av östrogenkretsen dagarna 15–25.

Premenstruellt syndrom: 1 tabl. 2 gånger dagligen dagarna 15–26 i menstruationscykeln eller under en kortare period. Det rekommenderas att behandlingen inleds 3–4 dagar innan symptomen uppträder.

Postmenopausal hormonsättningsterapi:

- Under kontinuerlig östrogenbehandling 1 tabl. dagligen under de sista 12–14 dagarna i varje cykel.
- Vid intermittent östrogenbehandling 1 tabl. dagligen under de sista 12–14 dagarna i varje östrogenbehandlingssykel.

Den dagliga dosen kan fördubblas vid behov.

Indikation saknas för användning av dydrogesteron före menstruationsstart. Säkerheten och effekten för dydrogesteron hos barn och ungdomar i åldern 12–18 år har inte fastställts. Baserat på tillgänglig information i avsnitten 4.8 och 5.1 kan ingen rekommendation om dosering ges.

Administreringsätt

Oralt.

Vid höga doser, i situationer där den dagliga dosen är mer än 1 tablett, ska tabletterna tas med jämna mellanrum under dagen för att undvika fluktuationer i plasmakoncentrationer och eventuella biverkningar som följd.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- diagnostiserad eller misstänkt gestagenberoende tumör
- vaginal blödning av okänd orsak
- kontraindikationer för användning av östrogenpreparat ska beaktas vid användning av dydrogesteron tillsammans med östrogen
- amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med dydrogesteron för ovanlig blödning påbörjas ska orsaken till blödningen fastställas.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Orsaken ska undersökas om genombrottsblödning eller stänklödning förekommer någon gång efter att behandlingen påbörjats eller fortsätter efter avslutad behandling. Testerna kan omfatta biopsi av endometrium eller livmoderslemhinnan för att utesluta maligniteter.

Tillstånd som kräver övervakning

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare har haft tillståndet och/eller om det har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonersättningsbehandling, ska patienten övervakas noggrant.

Observera att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras under behandling med Terolut och avbrytande av medicineringsen bör övervägas:

- porfyri
- depression
- onormala levervärden på grund av akut eller kronisk leversjukdom
- användning av preparatet rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Följande varningar och försiktighetsåtgärder gäller för användning av dydrogesteron vid hormonersättningsterapi (HRT) i kombination med östrogen:

Se även de varningar och försiktighetsåtgärder som nämns i produktinformationen för det aktuella östrogenpreparatet.

Vid behandling av klimakteriebesvär påbörjas hormonersättningsterapi endast om symptomen försämrar livskvaliteten. Riskerna och fördelarna med behandlingen ska alltid utvärderas noggrant minst en gång om året och HRT ska enbart fortsätta så länge fördelarna överväger riskerna. Det finns begränsade bevis för riskerna med hormonersättningsterapi vid för tidigt klimakterium. Den absoluta risken är dock liten hos yngre kvinnor varmed nytta-risk-balansen kan vara mer gynnsam för dem jämfört med äldre kvinnor.

Läkarundersökning/uppföljning

Innan HRT påbörjas eller återinförs ska patientens medicinska historia och släktanamnes undersökas noggrant. Patienten ska genomgå en läkarundersökning (inklusive internmedicinsk undersökning och bröstundersökning) där dessa uppgifter, kontraindikationer och varningar beaktas. Under behandlingen ska periodiska undersökningar anpassas individuellt. Patienter ska informeras om vilka bröstförändringar som ska rapporteras till läkare eller

sjukskötare (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, bl.a. lämpliga bilddiagnostiska undersökningar såsom mammografi, utförs i enlighet med gällande screeningpraxis och med hänsyn till patientspecifika kliniska behov.

Endometriehyperplasi och cancer

Hos kvinnor med bibehållen livmoder leder långvarig användning av enbart östrogen till en ökad risk för endometriehyperplasi och cancer. Hos kvinnor som inte har genomgått hysterektomi kan den ökade risken i samband med hormonersättningsterapi med enbart östrogen undvikas genom tillsättning av ett gestagen, såsom dydrogesteron, intermittent i minst 12 dagar per månad / 28 dagar per cykel, eller genom att använda kontinuerligt östrogen i kombination med gestagen.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen: Den randomiserade, placebokontrollerade Women's Health Initiative (WHI) -studien och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1–4) år. Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

Hormonersättningsterapi, särskilt kombinationsterapi med östrogen och gestagen, ökar densiteten i bröstvävnaden enligt mammografibilder, vilket kan försvåra radiologisk upptäckt av bröstcancer.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Epidemiologiska bevis från en omfattande metaanalys tyder på att kvinnor som tar hormonbehandling innehållande endast östrogen eller i kombination med östrogen och gestagen har en något ökad risk som uppstår efter fem års användning och minskar gradvis efter avslutad användning.

Vissa andra studier, såsom WHI-studien, antyder att användning av kombinationsprodukter kan vara förknippad med en liknande eller något lägre risk.

Venös tromboembolism

I samband med HRT ökar risken för venös tromboembolism dvs. djup ventrombos eller lungemboli 1,3 till 3-faldigt. Dessa händelser inträffar med större sannolikhet under det första året med HRT jämfört med senare.

Känd trombofil sjukdom ökar risken för venös tromboembolism, vilket hormonersättningsterapi kan öka ytterligare. Hormonersättningsterapi är därför kontraindicerad hos dessa patienter.

Vanliga kända risker för venös tromboembolism inkluderar bland annat följande: användning av östrogener, hög ålder, stora operationer, långvarig orörlighet, övervikt (BMI > 30 kg/m²), graviditet eller postpartum, systemisk lupus erythematosus (LED) och cancer. Det finns ingen enighet kring den potentiella effekten av åderbräck på venös tromboembolism.

Som med alla postoperativa patienter ska profylax mot venös tromboembolism övervägas postoperativt. Om elektiv kirurgi följs av långvarig immobilisering rekommenderas tillfälligt avbrytande av HRT 4 till 6 veckor före operation. Behandlingen ska inte återupptas förrän rörelseförmågan helt återställts.

Kvinnor som inte har venös tromboembolism i anamnesen men som har en nära släkting som haft trombos i ung ålder kan erbjudas screening efter noggrant övervägande av dess begränsningar (screening avslöjar endast en bråkdel av trombofili störningar). Hormonersättningsterapi är kontraindicerad hos patienter med en trombofil sjukdom associerad med en familjehistoria av trombos eller med en svår trombofil sjukdom (t.ex. brist på antitrombin, S-protein eller C-protein eller flera brister samtidigt).

Hos kvinnor som redan får långtidsbehandling med antikoagulantia ska nytta-risk-balansen för HRT vägas noggrant.

Om en patient utvecklar venös tromboembolism efter påbörjad behandling ska behandlingen avbrytas. Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin läkare om de har symptom på tromboembolism (t.ex. smärtsam svullnad i underbenet, plötslig bröstsmärta, andnöd).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade, kontrollerade prövningar tyder inte på att kombinationsterapi med östrogen-gestagen eller enbart östrogenerättningsterapi skulle skydda mot hjärtinfarkt oavsett kranskärslsjukdom.

Kombinationen östrogen-gestagen: Den relativa risken för kranskärslsjukdom ökar en aning i samband med kombinationsterapi med östrogen-gestagen. Den absoluta risken för kranskärslsjukdom vid baslinjen beror i hög grad på patientens ålder. Ökade fall av kranskärslsjukdom på grund av behandling med östrogen-gestagen är mycket få hos friska kvinnor nära klimakteriet, men ökar med åldern.

Stroke

Kombinationsbehandling med östrogen-gestagen och med enbart östrogen är båda förknippade med en upp till 1,5-faldig risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller den tid som gått sedan klimakteriet. Risken för stroke vid baslinjen är dock starkt åldersberoende varmed den totala risken för stroke hos kvinnor som får HRT ökar med åldern.

Förteckning över hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro data visar att aldoketoreduktas 1C (AKR 1C) katalyserar en betydande metabolisk väg i den humana cytosolen som producerar den huvudsakliga farmakologiskt aktiva metaboliten, 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD). Metaboliska transformationer sker efter cytosolmetabolism med cytokrom P₄₅₀-isoenzymer (CYP), nästan enbart CYP 3A4, som förmedlare, och det bildas ett flertal mindre viktiga metaboliter. Den huvudsakliga aktiva metaboliten DHD är ett substrat för metabolisk transformation via CYP 3A4.

Således kan metabolismen av dydrogesteron och DHD påskyndas vid samtidig administrering med medel som är kända för att inducera CYP-enzym, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), infektionsläkemedel (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) eller t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*), växtbaserade preparat innehållande salvia eller ginkgo biloba.

Ritonavir och nelfinavir, som är kända för att vara kraftfulla CYP450-hämmare, har dock enzyminducerande verkan vid samtidig administrering med steroidhormoner.

En ökning av dydrogesteronmetabolismen kan observeras kliniskt som en minskad effekt.

In vitro-prövningar tyder på att dydrogesteron och DHD varken hämmar eller inducerar enzymer involverade i läkemedelsmetabolismen i CYP450-systemet vid kliniskt relevanta koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns uppskattningsvis över 10 miljoner fall av dydrogesteronexponering under graviditet. Hittills finns det inga bevis för att användning av dydrogesteron under graviditeten har negativa effekter.

En ökad risk för hypospadi har rapporterats i litteraturen i samband med användning av vissa gestagener. Konfunderande faktorer i samband med graviditet gör det dock omöjligt att dra precisa slutsatser om betydelsen av gestagener när det gäller fall av hypospadi. Ingen ökad risk har observerats i kliniska prövningar där ett begränsat antal kvinnor har använt dydrogesteron under tidig graviditet. Inga andra epidemiologiska data finns för närvarande tillgängliga.

Effekterna som observerades i icke-kliniska embryo- och fosterprövningar och postnatale utvecklingsprövningar överensstämde med den farmakologiska profilen. Biverkningar hos försöksdjur har endast rapporterats vid exponeringar som är så mycket större än den maximala dosen för människor att detta endast är av ringa klinisk signifikans (se avsnitt 5.3).

Dydrogesteron kan användas under graviditet om det är tydligt indikerat.

Amning

Det är inte känt om dydrogesteron utsöndras i bröstmjölk. Erfarenhet av andra gestagener tyder på att gestagener och deras metaboliter utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Det är inte känt om detta utgör en risk för barnet. Dydrogesteron får därför inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tecken på en fertilitetssänkande effekt av dydrogesteron vid terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dydrogesteron har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dydrogesteron kan i sällsynta fall orsaka mild dåsighet och/eller yrsel, särskilt under de första timmarna efter läkemedelsintag. Av denna anledning ska försiktighet iakttas vid körning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska prövningar av indikationer är de vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som får dydrogesteron utan östrogenbehandling migrän/huvudvärk, illamående, menstruationsstörningar och bröstsmärta/-ömhet.

Följande biverkningar har observerats i kliniska prövningar av dydrogesteron i de frekvenskategorier som anges nedan (n = 3 483) för dydrogesteronindikationerna utan östrogenbehandling samt från spontana rapporter.

| MedDRA organklassificering | Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ | Sällsynta $> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ |
|---|---------------------------------|--|---|
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | | | ökning av gestagenberoende tumörer |
| Blodet och lymfsystemet | | | Hemolytisk anemi* |
| Psykiska störningar | | Depression | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk/migrän | Yrsel | Sömnighet |
| Magtarmkanalen | Illamående | Kräkningar | |
| Lever och gallvägar | | Onormal leverfunktion (med gulsot, asteni eller illamående och buksmärter) | |
| Hud och subkutan vävnad | | Allergiska utslag (t.ex. utslag, klåda och | Angioödem* |

| | | | |
|---|--|---|---|
| MedDRA organklassificering | Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ urtikaria) | Sällsynta $> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Menstruationsstörningar (inklusive metrorragi, menorragi, oligo/amenorrhé, dysmenorrhé, oregelbundna menstruationer) | | Svullnad av bröstet |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | Bröstsmärta/-ömhet | | Ödem |
| Undersökningar | | Viktökning | |

* Spontana rapporter som inte observerats i kliniska prövningar har definierats som sällsynta då den övre gränsen för 95 % konfidensintervall i denna uppskattade frekvenskategori inte är högre än $3/x$, där $x = 3\ 483$ (totalt antal deltagare i prövningarna).

Biverkningar hos ungdomar

Baserat på spontana rapporter och begränsade data från kliniska prövningar förväntas biverkningsprofilen hos ungdomar likna den som observerats hos vuxna.

Biverkningar associerade med östrogen-gestagenterapi (se även avsnitt 4.4 och produktresumén för östrogen):

- bröstcancer
- endometriehyperplasi, endometriecancer
- äggstockscancer
- könshormonberoende (god- och elakartade) tumörer
- venös tromboembolism
- hjärtinfarkt, kranskärslsjukdom, ischemisk stroke.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering hos människa. Dydrogesteron tolererades väl efter oral administrering (maximal hittills använd daglig dos hos människa 360 mg). Det finns inga specifika antidoter; behandlingen ska vara symptomatisk. Ovanstående gäller också för överdosering hos barn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel mot sjukdomar i könsorganen och urinorganen, könshormoner. ATC-kod: G03DB01.

Dydrogesteron är ett oralt gestagen som ger fullständig endometriell sekretion och skyddar mot ökad risk för endometriehyperplasi och/eller endometrie cancer orsakad av östrogenbehandling.

Dydrogesteron har inga östrogena, androgena, termogena, anabola eller kortikoida egenskaper.

Ungdomar

Enligt begränsade data från kliniska prövningar är dydrogesteron effektivt för att lindra menstruationsvärk, PMS-symptom, funktionella blödningsstörningar och oregelbundna menstruationscykler hos patienter under 18 år, på samma sätt som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Oralt dydrogesteron absorberas snabbt och dess T_{max} är 0,5 till 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet för dydrogesteron (20 mg oralt vs. 7,8 mg genom intravenös infusion) är 28 %. Följande tabell visar de farmakokinetiska parametrarna för dydrogesteron (D) och 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) efter en engångsdos på 10 mg dydrogesteron:

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

Distribution:

Distributionsvolymen vid jämviktskoncentration av intravenös dydrogesteron är cirka 1 400 l. Dydrogesteron och DHD är mer än 90 % bundna till plasmaproteiner.

Metabolism:

Oralt dydrogesteron metaboliseras snabbt till DHD. Toppkoncentrationer av den huvudsakliga aktiva metaboliten, DHD, uppnås 1,5 timme efter läkemedelsadministrering. Plasmakoncentrationer av DHD är signifikant högre än koncentrationer av modersubstansen. AUC för DHD är ungefär 40-faldigt och C_{max} cirka 25 gånger högre jämfört med dydrogesteron. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för dydrogesteron är 5–7 timmar och för DHD 14–17 timmar. En egenskap som är gemensam för samtliga metaboliter är bevarandet av modersubstansens 4,6-dien-3-on-struktur och avsaknaden av 17 α -hydroxylering. Detta förklarar varför dydrogesteron inte har några östrogena eller androgena effekter.

Eliminering:

När märkt dydrogesteron tas oralt, utsöndras i genomsnitt 63 % av dosen i urinen. Total plasmaclearance är 6,4 l/min. Ämnet elimineras helt från kroppen inom 72 timmar. DHD finns i urinen främst som glukuronsyrakonjugat.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för enstaka och multipla doser är linjär vid oral användning inom dosintervallet 2,5 till 10 mg. Jämförelse av farmakokinetiken vid enkel och upprepad dosering visar att farmakokinetiken för dydrogesteron och DHD inte förändras vid upprepad dosering. Jämviktskoncentration uppnåddes efter 3 dagars behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet vid upprepad och engångsexponering, gentoxicitet och karcinogenitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsprövningar på råttor visade en ökad förekomst av förstörade bröstvärtor (i 11 till 19 dagars ålder) och hypospadi hos hanungar vid användning av höga doser som inte kan jämföras med mänsklig exponering. Den verkliga risken för hypospadi hos människa kan inte härledas från djurprövningar på grund av den stora metaboliska skillnaden mellan råttor och människa (se även avsnitt 4.6).

Baserat på begränsade säkerhetsdata från djur fördröjer dydrogesteron förlossning till följd av sin gestagena verkan.

Miljöriskbedömning

Utvärderande studier av miljörisken har visat att dydrogesteron kan utgöra en risk för vattenmiljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol (400)

Titanoxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14 tabl. (kalenderförpackning), 30 tabl. eller 60 tabl. PVC/Al-blisterkarta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Överblivna läkemedel ska inte kastas i avloppet eller hushållsavfallet. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller returneras till apotek.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Oy

Vaisalavägen 2-8

02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9869

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 januari 1989

Datum för den senaste förnyelsen: 5 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2022