

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуфастон 10 mg филмирани таблетки
Duphaston® 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg дидрогестерон (*dydrogesterone*)
За пълния списък на помощните вещества, Вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, биконвексни с делителна черта филмирани таблетки с бял цвят; от едната страна със знак „155” (размер 7 mm).

Разделителна черта на таблетката е само за улеснение при гълтане и не разделя таблетката на еднакви дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Прогестеронова недостатъчност

Лечение на различни видове прогестеронова недостатъчност, като:

- дисменорея
- ендометриоза
- вторична аменорея
- нередовен менструален цикъл
- дисфункционални маточни кръвотечения
- пременструален синдром
- заплашващ и хабитуален аборт, свързан с доказан прогестеронов дефицит
- инфертилитет, дължащ се на лутеинова недостатъчност

Хормонозаместителна терапия

Неутрализиране действието на естрогените върху ендометриума при жени, чиито нарушения се дължат на естествена или хирургично предизвикана менопауза с интактна матка.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дисменорея

10 mg или 20 mg дневно от 5-я до 25-я ден на цикъла.

Ендометриоза

10 mg до 30 mg дневно от 5-я до 25-я ден на цикъла или непрекъснато.

Дисфункционално маточно кървене:

Когато лечението е за спиране на кървенето - 20 mg или 30 mg дневно в продължение на 10 дни.

За продължително лечение, - 10 mg или 20 mg дневно по време на втората половина на менструалния цикъл. Първият ден и броят на дните, в които се приема, зависят от продължителността на индивидуалния цикъл.

Кръвотечение на отнемане се появява ако ендометриумът е подготвен предварително с ендогенен или екзогенен естроген.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20060061

Разрешение № 17553 / 23. 04. 2012

Стойност № /



Вторична аменорея

10 или 20 mg дневно в продължение на 14 дни по време на втората половина от теоретичния менструален цикъл за постигане на оптимална секреторна трансформация на ендометриума, която е подготвена предварително с ендогенен или екзогенен естроген.

Пременструален синдром

10 mg два пъти дневно, с начало втората половина на менструационния цикъл до първия ден на следващия цикъл. Първият ден на лечението и броят на дните, в които се приема продуктът зависят от продължителността на индивидуалния цикъл.

Нередовни цикли

10 или 20 mg дневно с начало втората половина на менструационния цикъл до първия ден на следващия цикъл. Първият ден на лечението и броят на дните, в които се приема продуктът зависят от продължителността на индивидуалния цикъл.

Заплашващ аборт

Начална доза от 40 mg (4 филмирани таблетки) дидрогестерон, последвана от 20 mg или 30 mg дневно до отзвучаване на симптомите.

Хабитуален аборт

10 mg 2 пъти дневно до 12-та седмица от бременността.

Инфертилитет, дължащ се на лутеинова недостатъчност

10 mg или 20 mg от втората половина на цикъла до първия ден на следващия цикъл. Лечението трябва да продължи най-малко в 3 последователни цикъла.

Хормонозаместваща терапия:

- постоянна терапия - непрекъсната естрогенова терапия и 10 mg (1 филмирана таблетка) в продължение на вторите 14 дни от всеки 28 дневен цикъл.
- Циклична терапия – когато естрогенът се прилага циклично с интервали без лечение (обикновено 21 дни със 7 дни интервал), дидрогестерон се добавя 1 път дневно по 10 mg (1 филмирана таблетка) за последните 12-14 дни на естрогенната терапия.
- В зависимост от клиничния отговор, дозата може да се адаптира до 20 mg дидрогестерон дневно.

Не съществуват данни за приложението на дидрогестерон преди първата менструация. Безопасността и ефикасността на дидрогестерон при подрастващи от 12 до 18 години не е установена. Наличните данни са описани с точки 4.8 и 5.1, но не може да се направи препоръка за дозировката.

Начин на приложение

За перорална употреба.

При по-високи дози таблетките трябва да се приемат равномерно разпределени през деня.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Установена или подозирана прогестерон-зависима неоплазма.
- Недиагностицирано вагинално кървене.



- Противопоказания за използване на естрогени, когато е приложен в комбинация с дидрогестерон.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да се започне терапия с дидрогестерон за абнормно кървене трябва да се изясни етиологията на кървенето. Междинно кървене или зацапване може да се получи през първите месеци на лечението. Ако то настъпи известно време след началото на лечението или продължава след след като лечението е спряно, причината трябва да се изследва, което може да включва биопсия на ендометриума за изключване на злокачествено заболяване.

Състояния, изискващи наблюдение

Ако някое от следните състояния съществува, случвало се е преди или се е обострило по време на предишна бременност или хормонозаместителна терапия (ХЗТ), пациентката трябва да бъде стриктно наблюдавана. Трябва да се има предвид, че следните състояния могат да се появят отново или задълбочат по време на лечението с дидрогестерон (Дуфастон), което налага прекратяване на лечението:

- Порфирия
- Депресия
- Променена чернодробна функция в резултат на остро или хронично чернодробно заболяване.

Други състояния:

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки при използване на дидрогестерон в комбинация с естрогени при хормонозаместително лечение. (Вж. също предупрежденията в продуктовата информация при естрогенни препарати.)

За лечение на симптомите на естрогенен дефицит при пост-менопаузални жени, терапията с ХЗТ трябва да започне само ако тези симптоми влияят зле на качеството на живот. Периодично (поне веднъж в годината) трябва да се преценява съотношението полза/вреда от ХЗТ и лечението да продължи само ако ползата превишава риска.

Доказателствата по отношение на риска, свързани с хормоно-заместващата терапия при лечението на преждевременна менопауза са ограничени. Поради ниското ниво на абсолютен риск при по-млади жени, балансът полза/риск при тях е по-благоприятен, отколкото при по-възрастни жени.

Медицинско изследване/проследяване

Преди да се започне или назначи отново комбинацията дидрогестерон-естроген за ХЗТ би трябвало да се разгледа пълната лична или фамилна анамнеза. Физикалното изследване (вкл. таз и гърда) трябва да се ръководи от това, както и от противопоказанията и предупрежденията при употреба. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи, като честотата и вида им се адаптират индивидуално към всяка жена. Жените би трябвало да бъдат посъветвани какви изменения в гърдите да съобщават на техния лекар или медицинска сестра. Виж рак на гърдата по-долу.



Периодични изследвания, включващи мамография би трябвало да се провеждат в съответствие с възприетата понастоящем практика за преглед, модифицирана съобразно клиничните нужди на всеки индивид.

Ендометриална хиперплазия

При жени с интактна матка, рискът от ендометриална хиперплазия и карцином са повишени, когато естрогените са прилагани самостоятелно за продължително време.

Циклично добавяне на прогестаген като дидрогестерон за най-малко 12 дни месечно/28 дни цикъл или продължителна комбинирана естроген-прогестерон терапия при не-хистеректомирани жени може да профилактира повишен риск, свързан с монотерапия с естроген ХЗТ.

Рак на гърдата

Доказателствата показват повишен риск от рак на гърдата при жени, приемащи комбинирано естроген-прогестерон и самостоятелно естроген, което зависи от продължителността на ХЗТ..

Комбинирана естроген-прогестерон терапия:

При рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване – Womens's Health Initiative study (WHI) - (Инициатива за женско здраве), както и при епидемиологични проучвания, е установено нарастване на риска от рак на млечната жлеза, който става явен след около 3 години. При всички видове ХЗТ нарастване на риска се забелязва след няколко години употреба, но се връща към първоначалното ниво няколко (максимум 5) години след спиране на лечението. ХЗТ, особено естроген-прогестерон комбинираната терапия, повишава плътността на мамографските образи, което може да повлияе откриването на рака на гърдата.

Рак на яйчниците

Ракът на яйчниците е по-рядък от този на гърдата. Продължителното (най-малко 5-10 години) приложение на естроген самостоятелно е свързано с леко повишаване на риска от рак на яйчника. Някои изследвания, вкл. WHI предполагат, че продължителното прилагане на комбинирана ХЗТ може да даде подобен, леко намален риск.

Венозен тромбоемболизъм

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозен тромбоемболизъм (VTE), напр. дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм. Появата на такова събитие е по-вероятно през първата година на ХЗТ, отколкото по-късно.

Пациенти с анамнеза за VTE или склонност към тромбози са с по-висок риск за развитие на VTE. ХЗТ може да повиши този риск. По тази причина прилагането на ХЗТ при такива пациенти е противопоказано.

Общоприетите рискови фактори за VTE включват прилагане на естроген, по-голяма възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (Body Mass Index > 30 kg/m²), бременност/периода след раждането, системен лупус еритематозус и рак. Няма единно мнение за ролята на варикозните вени при VTE.

Както при всички пост-оперативни пациенти е необходимо съвместно провеждане на профилактични мерки за предотвратяване на следоперативния венозен тромбоемболизъм. Когато се очаква продължително обездвижване след определени



операции, предимно коремни или ортопедични на долните крайници, трябва да се обсъди възможността за временно спиране на ХЗТ 4 до 6 седмици по-рано, ако това е възможно. Възобновяването на терапията не бива да става преди жената да е напълно раздвижена.

При жени без анамнеза за ВТЕ, но при близък роднина с анамнеза за ВТЕ в млада възраст, трябва да се направи скрининг след внимателна преценка на ограниченията му (само част от нарушенията на тромбофилията се идентифицират при скрининг). Ако тромбофиличен дефект се идентифицира отделно с тромбоза в членове на семейството или дефектът е тежък (например антитромбин, протеин S или протеин C нарушения или комбинация от дефекти), ХЗТ е противопоказана.

При жени на хронично антокоагулантно лечение, трябва внимателно да се прецени ползата/риска от приложението на ХЗТ.

Ако след началото на лечението се развие ВТЕ, приемът на лекарството трябва да се спре. Пациентките трябва да се посъветват да потърсят лекуващия си лекар незабавно щом усетят симптомите на евентуално развиващ се тромбоемболизъм (например болезнено подуване на крака, внезапна гръдна болка, задух).

Коронарна болест на сърцето

Няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за протекция от миокарден инфаркт при жени с или без съществуваща коронарна болест на сърцето, които получават комбинирана естроген-прогестеронова или само естрогенна ХЗТ.

Комбинирана естроген-прогестеронова терапия: По време на комбинирана естроген-прогестеронова терапия релативният риск за коронарна болест на сърцето е леко увеличен. Изходният абсолютен риск за коронарна болест неоспоримо зависи от възрастта. Броят на случаите на коронарна болест на сърцето, които се дължат на естроген-прогестеронова употреба е много нисък при здрави жени, приближаващи менопаузата, но се увеличава с напредване на възрастта.

Мозъчно-съдови инциденти

Комбинирана естроген-прогестеронова или само естрогенна ХЗТ се свързват с 1.5 пъти увеличен риск от мозъчно-съдови инциденти. Релативният риск не се променя с възрастта или времето след менопаузата, но изходният риск е строго зависим от възрастта, като цяло рискът от мозъчно-съдови инциденти при жени с ХЗТ се увеличава с възрастта.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ин витро данните показват, че дидрогестерон и неговият основен метаболит 20 α -дихидродидрогестерон (ДХД) се метаболизират от цитохром Р изоензими 2А4 и 2С19.

Следователно, метаболизмът на дидрогестерон се увеличава при едновременното приложение на вещества, познати като индуктори на тези изоензими - антиконвулсанти (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противовъзпалителни (например рифампицин, рифабутин, невиварин, ефавиренц) и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), корени от валериана, градински чай или гингко билоба.



Ритонавир и нелфинавир, познати като строги цитохром-ензимни инхибитори, когато се прилагат едновременно със стероидни хормони, проявяват противоположни ензимно - индуциращи свойства.

Увеличеният метаболизъм на дидрогестерона може да доведе до намален ефект на продукта в клиничната практика.

Ин витро проучвания показваха, че дидрогестерон и ДХД не инхибират или индуцират СУР-метаболизиращите ензими при клинично-значими концентрации.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Предполага се, че при повече от 10 милиона бременности плодът е бил изложен на дидрогестерон. Няма данни за увреждащи ефекти от дидрогестерон по време на бременност.

В литературата е докладвано, че някои прогестагени се свързват с повишен риск от хипоспадиас. Поради съвпадащи фактори по време на бременността не може да се извади окончателно заключение какъв е приносът на прогестагена за хипоспадиас.

Клинични проучвания с ограничен брой жени, лекувани с дидрогестерон в началото на бременността не показват увеличение на риска. Няма налични други епидемиологични данни.

Ефектите при предклинични и ембрио-фетални, както и след раждането проучвания на развитието са показали ефекти, съвместими с фармакологичния профил. Неочаквани реакции е имало само при експозиции, надвишаващи значимо максималната човешка експозиция, което показва малко значение за клиничната практика (виж секция 5.3).

Дидрогестерон може да бъде използван по време на бременност при ясни индикации.

Кърмене

Няма данни за екскреция на дидрогестерон в майчиното мляко. Опитът с други прогестагени показва, че прогестагените и техните метаболити преминават в малки количества в майчиното мляко. Не може да бъде изключен риск за кърмачето. Дидрогестерон не трябва да се употребява по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни, че дидрогестерон понижава фертилитета, когато е използван в терапевтични дози.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дидрогестерон оказва слабо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Дидрогестерон може да причини рядко сънливост и/или замайване, особено в първите няколко часа след приема. Следователно, трябва повишено внимание при шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции от пациенти, лекувани с дидрогестерон без естроген в клинични проучвания са мигрени/главоболие, гадене, менструални нарушения и болки/чувствителност на гърдата.

При клинични проучвания с дидрогестерон (n=3483) при индикации без лечение с естроген и от спонтанни доклади са показани в таблицата по-долу със съответната честота.

MeDRA система/орган	Чести ≥1/100, <1/10	Нечести ≥1/1000, < 1/100	Редки ≥1/10000, <1/1000
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неспецифични (вкл. кисти и полипи)			Увеличение в големината на прогестаген-зависими неоплазми (напр. менингиома)*
Нарушения на кръвта и лимфната система			Хемолитична анемия*
Психични нарушения		Потиснато настроение	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие, мигрена	Виене на свят	Сънливост
Гастроинтестинални нарушения	Гадене	Повръщане	
Хепатобилиарни нарушения		Промени в чернодробните функции (с астения или дискомфорт, жълтеница или абдоминална болка)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Алергични кожни реакции, обриви, уртикария, сърбеж	
Нарушения на Репродуктивната система и гърдата	Менструални нарушения (вкл. метрорагия, менорагия, олиго-/аменорея и нередовна менструация) Болка/чувствителност на гърдата		



Общи нарушения и реакции на мястото на апликацията			Оток
Изследвания		Увеличаване на теглото	

* Нежелани ефекти от спонтанни доклади, които не са наблюдавани в клинични проучвания са разпределени по отношение на честотата към редки, поради факта, че горния лимит от 95 % на доверителния интервал се предполага не по-висок от 3/x където x=3483 (общият брой лица в клиничните проучвания).

Нежелани реакции при подрастващи

Въз основа на спонтанните доклади и ограничените данни от клинични проучвания се очаква профилът на нежеланите реакции да бъде подобен на този при възрастни.

.За нежелани реакции, свързани с комбинирана естроген-прогестогенова терапия виж също раздел 4.4. и продуктовата информация за естрогени:

Рак на гърдата, ендометриална хиперплазия, ендометриален карцином, овариален карцином

Венозна тромбоза

Инфаркт на миокарда, коронарна болест на сърцето, cerebrovascularni инциденти

4.9. Предозиране

Има малко налични данни за предозиране при хора. Дидрогестерон се понася добре след перорален прием (максимална доза, приемана досега от хора – 360 mg). Не съществува специфичен антидот и лечението трябва да бъде симптоматично. Тази информация се отнася и за предозиране при деца.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пикочо-полова система и полови хормони. АТС код G03DB01.

Дидрогестерон представлява орално-активен прогестаген, който продуцира цялостен секреторен ендометриум в третирана с естроген матка, като по този начин намалява естроген-индуцирания риск от ендометриална хиперплазия и/или канцерогенеза. Той е показан при всички случаи на ендогенен прогестеронов дефицит. Дидрогестерон няма естрогенно, андрогенно, термогенно, анаболно или кортико-стероидно действие.

Подрастващи

Ограничени данни от клинични проучвания показват, че дидрогестерон е ефикасен за облекчаване на симптомите при дисменорея, предменструален синдром, дисфункционално маточно кървене и нередовен цикъл при пациенти, по-млади от 18 години по-същия начин, както и при възрастни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция



Дидрогестерон се резорбира бързо след перорален прием с T_{max} стойности между 0.5 и 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на дидрогестерон (перорална доза 20 mg към интравенозна инфузия) е 28 %.

Следващата таблица показва фармакокинетичните параметри на дихидрогестерон (Д) и 20 α -дихидродидрогестерон (ДХД) след единична доза от 10 mg дихидрогестерон:

	Д	ДХД
C_{max} (ng/mL)	2.1	53.0
AUC inf (ng h/mL)	7.7	322.0

Разпределение:

Равновесният обем на разпределение е приблизително 1400 L след интравенозно приложение. Дихидрогестерон и ДХД се свързват с плазмените протеини повече от 90 %.

Метаболизъм:

Дидрогестерон се метаболизира бързо до ДХД след перорален прием. Пиковите нива на основния активен метаболит ДХД се достигат до 1.5 часа след дозиране. Плазмените нива на ДХД са значително по-високи в сравнение с тези на основната субстанция. Съотношенията на AUC и T_{max} на ДХД към дихидрогестерон, са съответно 40 и 25. Средните времена на полуживот на дихидрогестерон и ДХД варират съответно между 5-7 и 14-17 часа. Основна характеристика на всички метаболити е запазването на 4,6 диен-3-едно конфигурацията на основната субстанция и липса на 17 α -хидроксилиране. Това обяснява липсата на естрогенни и андрогенни действия на дидрогестерон.

Излъчване:

След перорално приложение на белязан дидрогестерон средно 63% от дозата се излъчва с урината. Общият плазмен клирънс е 6.4 L/min. Екскрецията е пълна след 72 часа. ДХД се представя основно в урината като съединение на глюкороновата киселина.

Доза и времева зависимост

При перорален дозов режим от 2.5 до 10 mg за единична и множествени дози фармакокинетиките са линейарни. Сравнението на кинетиките при единична и множествени дози, че фармакокинетиката на дидрогестерон и ДХД не се променя при повтарящо се дозиране. Равновесното състояние се достига след 3-дневно лечение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Данните, получени от не клинични конвенционални проучвания върху токсичността, генотоксичността и карциногенния потенциал не показват особен риск за хора.

Проучвания за репродукционна токсичност при плъхове са показали увеличена честота на изпъкнали зърна (между 11 и 19 ден възраст) и хипоспадияс при новородени мъжки при високи дози, несравними с човешката експозиция. Рискът от хипоспадияс при хора не може да се определи въз основа на проучванията при животни поради значителните различия на видовете между хора и плъхове (виж също секция 4.6)

Ограничените данни за безопасност при животни подсказват, че дихидрогестерон има продължителни ефекти върху раждането, което е в съответствие с неговата прогестагенна активност.



5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Сърцевина

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E 171)

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години

6.4. Специални условия на съхранение

Без специални условия на съхранение

6.5. Данни за опаковката

Дуфастон филмирани таблетки 10 mg в опаковки по 20 и 30 броя.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Healthcare products B.V.

C. J. Van Houtenlaan 36

1381 CP Weesp

Нидерландия

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000061

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

04.02.2000 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2011

