⑥ Iné	✔ **duphaston tbl flm 20x10 mg (blis.PVC/Al)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 6.B

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-05-30 19:35:51**
Interné číslo záznamu:	**1626**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0379/00-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**15943**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03D - Gestagény**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03DB - Deriváty pregnandiénu**
Stav:	✔ **Aktívny**
Výdaj:	★ **Viazaný**
V SR od:	**12/2000**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

duphaston

10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg dydrogesterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 111,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s nápisom 155 na jednej strane, na oboch stranách zárezu. Priemer tablety je 7 mm a jej hmotnosť je 144 mg.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

- **Terapeutické indikácie**

Liečba nedostatku progesterónu

- liečba dysmenorey
- liečba endometriózy
- liečba sekundárnej amenorey
- liečba nepravidelného menštruačného cyklu
- liečba dysfunkčného krvácania
- liečba predmenštruačného syndrómu
- liečba hroziaceho potratu

- liečba habituálneho potratu
- liečba infertility spôsobenej luteálnou insuficienciou

Hormonálna substitučná liečba (HST)

Na vyváženie následkov pôsobenia samotného estrogénu na endometrium pri HST u žien s intaktnou maternicou, ktoré majú ťažkosti spôsobené prirodzenou alebo chirurgicky navodenou menopauzou.

- **Dávkovanie a spôsob podávania**

Veľkosť dávok, dávkovací režim a trvanie liečby majú byť upravené podľa druhu, závažnosti ochorenia a podľa individuálnej odpovedi pacientky na liečbu.

Dávkovanie

Dysmenorea: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 5. do 25. dňa cyklu.

Endometrióza: 10 mg dydrogesterónu 2-3-krát denne od 5. do 25. dňa cyklu alebo nepretržite počas celého menštruačného cyklu.

Dysfunkčné krvácanie *(na zastavenie krvácania)*: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne počas 5-7 dní.

Pri pokračovaní liečby sa podáva 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11. do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Ku krvácaniu z vysadenia dochádza vtedy, keď je endometrium na to dostatočne pripravené pôsobením endogénneho alebo exogénneho estrogénu.

Sekundárna amenorea: 10 alebo 20 mg dydrogesterónu denne. Podáva sa denne počas 14 dní v druhej polovici predpokladaného menštruačného cyklu, aby sa vyvolala optimálna sekrečná transformácia endometria, ktoré bolo dostatočne pripravené pôsobením endogénneho alebo exogénneho estrogénu.

Premenštruačný syndróm: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11. do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Nepravidelný menštruačný cyklus: 10 mg dydrogesterónu 2-krát denne od 11.do 25. dňa cyklu. Deň začiatku liečby a počet dní liečby bude závisieť od individuálnej dĺžky cyklu.

Hroziaci potrat: 40 mg dydrogesterónu jednorazovo, potom každých 8 hodín 10 mg až do vymiznutia príznakov.

Habituálny potrat: 10 mg dydrogesterónu dvakrát denne až do 12. týždňa gravidity.

Infertilita spôsobená luteálnou insuficienciou: 10 alebo 20 mg dydrogesterónu denne, so začiatkom podávania v druhej polovici menštruačného cyklu až po prvý deň ďalšieho cyklu. Liečba má prebiehať najmenej v troch po sebe nasledujúcich menštruačných cykloch.

Hormonálna substitučná liečba

- Kontinuálna sekvenčná liečba: estrogén sa podáva kontinuálne a v posledných 14 dňoch v každom 28-dňovom cykle sa pridáva 10 mg dydrogesterónu ako sekvenčná liečba.
- Cyklická liečba: estrogén sa podáva cyklicky s intervalom bez liečby, čo obvykle predstavuje 21 dní liečby a 7-dňovú prestávku. V posledných 12 až 14 dňoch liečby estrogénom sa pridáva jedna tableta 10 mg dydrogesterónu.
- V závislosti od klinickej odpovede možno dávku následne upraviť na 20 mg dydrogesterónu denne.

Použitie dydrogesterónu pred prvou menštruáciou nemá opodstatnenie. Bezpečnosť a účinnosť dydrogesterónu nebola stanovená u mladistvých pacientok vo veku 12 až 18 rokov. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú uvedené v časti 4.8 a 5.1, nemožno z nich však vyvodiť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pri podávaní vyšších dávok je potrebné, aby sa v priebehu dňa tablety užívali rovnomerne.

- **Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alebo suspektná progesterón dependentná neoplazma (napr. meningióm).

Nediagnostikované vaginálne krvácanie.

Ak sa užíva na prevenciu hyperplázie endometria (u žien užívajúcich estrogény): kontraindikácie pre užívanie estrogénov v kombinácii s dydrogesterónom.

- **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Predtým ako začnete užívať dydrogesterón na liečbu abnormálneho krvácania, musí byť objasnená etiológia tohto krvácania.

Intermenštruačné krvácanie a špinenie sa môže vyskytnúť v prvých mesiacoch liečby. Ak sa intermenštruačné krvácanie alebo špinenie objaví po nejakom čase v priebehu užívania liečby alebo po prerušení liečby, je potrebné zistiť príčinu, čo môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice, aby sa vylúčila endometriálna malignita.

Stavy vyžadujúce dohľad

Ak sa vyskytli niektoré z nasledujúcich stavov v minulosti a/alebo sa zhoršili počas tehotenstva alebo po predchádzajúcej hormonálnej liečbe, pacientka musí byť dôkladne vyšetrená.

Má sa zobrať do úvahy, že tieto stavy sa môžu vrátiť alebo zhoršiť počas liečby dydrogesterónom a je potrebné zvážiť vysadenie liečby:

- porfýria;
- depresia;
- abnormálne hodnoty pečeňových testov zapríčinené akútnym alebo chronickým ochorením pečene.

Pri používaní dydrogesterónu s estrogénmi v HST platia upozornenia a opatrenia uvedené nižšie:

pozri tiež upozornenia a opatrenia uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúcom estrogén.

V liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má s použitím HST začať len kvôli postmenopauzálnym príznakom, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch je potrebné najmenej jedenkrát ročne dôkladne zhodnotiť riziko a prínos liečby a v HST sa má pokračovať iba dovtedy, kým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy, týkajúce sa rizík súvisiacich s HST pri predčasnej menopauze sú obmedzené. Vzhľadom na nízky stupeň absolútneho rizika u mladších žien však proporcionalita rizík a prínosov môže byť u týchto žien priaznivejšia ako u starších žien.

Lekárska prehliadka/vyšetrenie

Pred začatím hormonálnej substitučnej liečby (HST) alebo keď jej užívanie pokračuje po prerušení musí byť urobená kompletná podrobná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Fyzikálne vyšetrenie (vrátane gynekologického a vyšetrenia prsníkov) sa musí urobiť ako pomoc pri anamnéze, kontraindikáciách a upozorneniach. Počas liečby sú odporúčané pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a povaha má byť upravená podľa individuálnych potrieb pacientky. Pacientky majú byť poučené, ktorým zmenám v prsníkoch majú venovať pozornosť a oznámiť ich lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri „Karcinóm prsníka“ nižšie).

Vyšetrenia, vrátane príslušných zobrazovacích metód, napr. mamografie majú byť vykonávané v súlade s bežnými skríningovými postupmi a upravené podľa individuálnych klinických potrieb pacientky.

Hyperplázia endometria a endometriálny karcinóm

U žien s intaktnou maternicou je riziko hyperplázie endometria a karcinómu endometria zvýšené, ak sa estrogény podávajú samostatne dlhší čas.

Pridanie progestagénu, napr. dydrogesterónu cyklicky najmenej 12 dní v mesiaci/28-dňový cyklus alebo kontinuálna kombinovaná liečba estrogénom+progestagénom u žien, ktoré sa nepodrobili hysterektómii, môže chrániť pred zvýšeným rizikom súvisiacim s HST obsahujúcou iba estrogén samotný.

Karcinóm prsníka

Celkové dôkazy u žien užívajúcich kombinovanú HST estrogénom+progestagénom a potenciálne aj HST obsahujúcu estrogén samotný naznačujú zvýšené riziko karcinómu prsníka, ktoré závisí od dĺžky užívania HST.

Kombinovaná liečba estrogénom+progestagénom: randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia Iniciatívy pre zdravie žien - Women’s Health Initiative study (WHI) a epidemiologické skúšania sa zhodujú v zistení zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien užívajúcich kombinovanú HST estrogénom+progestagénom, ktoré je zrejmé približne po 3 rokoch. Zvýšené riziko sa objavuje v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale s odstupom niekoľkých (najviac 5) rokov od vysadenia liečby je riziko podobné riziku pred užívaním. HST, najmä kombináciou estrogénov/progestogénov, zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu karcinómu prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidemiologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HST obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje. Niektoré iné štúdie, vrátanie skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI) naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HST môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom.

Venózny trombembolizmus

HST súvisí s 1,3 až 3-násobne vyšším rizikom rozvinutia venózneho trombembolizmu (VTE), t.j. trombózy hlbokých žíl alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je v prvom roku užívania HST pravdepodobnejší ako neskôr.

Riziko VTE je zvýšené u pacientok s diagnostikovanými trombofilnými stavmi a HST môže toto riziko ešte zvyšovať. Preto je HST u takýchto pacientok kontraindikovaná.

Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú: užívanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), obdobie gravidity a po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a nádorové ochorenie. Názor na možnú úlohu varikóznych žíl pri VTE je nejednotný.

Rovnako ako u všetkých pacientov po operácii, je potrebné zvážiť opatrenia na zabránenie vzniku VTE po chirurgickom zákroku. Ak má po plánovanom chirurgickom zákroku nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa HST dočasne vysadiť 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá opätovne nasadiť skôr, ako je pacientka úplne mobilná.

U žien, ktoré VTE nemajú v anamnéze, ale majú príbuzného v prvej línii, ktorý trpel trombózou v mladom veku, možno urobiť skríning po starostlivom zvážení jeho obmedzení (pri skríningu sa odhalí iba časť trombofilných porúch).

Ak sa zistí trombofilná porucha, ktorá súvisí s výskytom trombózy u priamych príbuzných alebo ak je porucha „závažná“ (napr. deficiencia antitrombínu, proteínu S a proteínu C alebo ich kombinácia), HST je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už dlhodobo užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje dôkladné zváženie prínosu a rizika použitia HST.

Ak sa VTE vyvinie po začatí liečby, liek sa má vysadiť. Pacientky je potrebné upozorniť, že majú okamžite kontaktovať lekára, len čo spozorujú možné trombembolické príznaky (napr. bolestivý opuch nohy, náhlu bolesť na hrudníku, dýchavičnosť).

Ochorenie koronárnych tepien (CAD)

Z randomizovaných kontrolovaných skúšaní u žien, ktoré dostávali kombinovanú HST estrogénom +progestogénom alebo HST iba s obsahom estrogénu, nevyplynul žiadny dôkaz o ochrannom účinku HST v prevencii infarktu myokardu u žien s CAD alebo bez CAD.

Kombinovaná liečba estrogénom a progestagénom: relatívne riziko vzniku CAD počas užívania kombinovanej HST estrogénom+progestagénom je mierne zvýšené. Nakoľko základné absolútne riziko CAD úzko súvisí s vekom, nárast prípadov CAD v súvislosti s liečbou estrogénom+progestagénom je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi malý, ale s pribúdajúcim vekom sa zvyšuje.

Ischemická mozgová príhoda

Kombinovaná liečba estrogénom+progestagénom a liečba estrogénom samotným súvisela s 1,5-násobným zvýšením rizika vzniku ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa s vekom alebo odstupom času od menopauzy nemení. Nakoľko však základné riziko mozgovej príhody úzko súvisí s vekom, celkové riziko mozgovej príhody sa bude u žien užívajúcich HST s pribúdajúcim vekom zvyšovať.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

- **Liekové a iné interakcie**

In vitro údaje preukázali, že významná metabolická cesta generujúca hlavný farmakologicky aktívny metabolit 20α-dihydrodydrogesterón (DHD) je katalyzovaná aldo-keto reduktázou 1C (AKR 1C) v ľudskom cytozóle. Okrem cytozólového metabolizmu prebiehajú metabolické transformácie pomocou izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP), takmer výlučne pomocou CYP3A4, s následnou tvorbou niekoľkých vedľajších metabolitov. Hlavný aktívny metabolit DHD je substrátom pre metabolickú transformáciu prostredníctvom CYP3A4.

Preto môže byť metabolizmus dydrogesterónu a DHD zvýšený pri súbežnom podávaní s látkami, o ktorých je známe, že indukujú aktivitu CYP enzýmov, ako napr. antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín), lieky proti infekciám (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz) a prípravky rastlinného pôvodu, napr. s obsahom ľubovníka bodkovaného *(Hypericum perforatum)*, šalvie alebo ginkga dvojlaločného.

Ritonavir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory enzýmov cytochrómu,

napriek tomu pri súbežnom podávaní so steroidnými hormónmi vykazujú vlastnosti induktorov enzýmov.

Klinicky môže zvýšený metabolizmus dydrogestosterónu viesť k zníženiu účinku.

Skúšania *in vitro* ukázali, že dydrogesterón a DHD v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje CYP enzýmy, metabolizujúce liečivá.

- **Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Odhaduje sa, že viac ako 10 miliónov žien bolo počas tehotenstva vystavených dydrogesterónu. Doposiaľ sa neobjavili žiadne známky škodlivého účinku užívania dydrogesterónu počas gravidity.

V literatúre sa u niektorých progestagénov vyskytli hlásenia o súvise s vyšším rizikom hypospádie. Vzhľadom na prítomnosť rôznorodých faktorov v priebehu gravidity však nemožno vyvodiť žiadny konečný záver týkajúci sa podielu progestagénov na výskyte hypospádií.

Klinické skúšania, počas ktorých bol dydrogesterónom liečený obmedzený počet žien vo včasnom štádiu gravidity, nepreukázali žiadne zvýšenie rizika. Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne ďalšie epidemiologické údaje.

Účinky v predklinických skúšaniach zameraných na embryofetálny a postnatálny vývoj boli v súlade s farmakologickým profilom. Nežiaduce účinky sa vyskytli iba pri expozíciách, ktoré podstatne presahovali maximálnu expozíciu u žien, čo poukazuje na malú relevantnosť z klinického hľadiska (pozri časť 5.3).

Dydrogesterón sa môže užívať počas gravidity, ak je to jasne indikované.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vylučovaní dydrogesterónu do materského mlieka. Skúsenosti s inými progestagénmi naznačujú, že progestagény a ich metabolity v malom množstve prechádzajú do materského mlieka. Riziko pre dieťa nie je známe. Dydrogesterón sa preto nemá podávať počas dojčenia.

Fertilita

Neexistuje dôkaz o tom, že dydrogesterón v terapeutických dávkach znižuje fertilitu.

- **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

[redacted]

Dydrogesterón má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zriedkavo môže dydrogesterón spôsobiť miernu ospalosť a/alebo závrat, najmä v prvých hodinách po užití. Preto je pri vedení vozidla alebo obsluhe strojov potrebná opatrnosť.

- **Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami u žien užívajúcich dydrogesterón počas klinických skúšaní v indikáciách bez liečby estrogénmi sú migrény/bolesť hlavy, nevoľnosť, menštruačné poruchy a bolestivosť/citlivosť prsníkov.

V klinických skúšaniach a zo spontánnych hlásení sa pri užívaní dydrogesterónu (n=3483) v indikáciách bez liečby estrogénom zaznamenali nasledovné nežiaduce účinky s uvedením frekvencie ich výskytu:

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000
Benígne a malígne nádory vrátane, nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Zväčšenie veľkosti nádorov závislých od progestagénu (napr. meningióm)*
Poruchy krvi a lymfatického systému			Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Psychické poruchy		Depresívna nálada	
Poruchy nervového systému	Migréna, bolesť hlavy	Závrat	Somnolencia