

## 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 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. Suositeltavaa 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 hättävähäikutukset.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- todettu tai epäilty progestiini-riippuvainen 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
- valmisteen käyttöä ei suositella, mikäli potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Muut tilat

Tämä lääke sisältää laktoosia. Valmistetta ei pidä käyttää potilailla, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

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

Ks. myös kyseisen estrogeenivalmisteen 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 enenaikaisten 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 lääkirintarkastus (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 rinoissa 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 karsinoma

Naisilla, joilla on kohtu, pelkän estrogeenin pitkäaikaiskäyttö suurentaa endometriumin hyperplasian ja karsinoman 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 viittaa siihen, että rintasyöpäriski on suurentunut estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa käyttävillä naisilla ja mahdollisesti myös pelkkää estrogeenikorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen riippuu hormonikorvaushoidon kestosta.

Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito: Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa Women’s Health Initiative - tutkimuksessa (WHI) ja epidemiologisissa tutkimuksissa on johdonmukaisesti havaittu rintasyöpäriskin suureneminen noin 3 hoitovuoden kuluttua estrogeeni-progestiiniyhdistelmäkorvaushoitoa käyttävillä naisilla. Riskin suureneminen havaitaan muutaman käyttövuoden jälkeen, ja riski pienenee takaisin lähtötasolle muutaman (enintään viiden) vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta. Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, lisää rinnan tiivyyttä mammografiakuvissa, mikä saattaa vaikeuttaa rintasyövän radiologista havaitsemista.

#### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin 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 laskimotromboembooliariskiä, 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/m<sup>2</sup>), raskaus tai synnytyksen jälkeinen aika, systeeminen lupus erythematosus (LED) ja syöpä. Suonikohjujen mahdollisesta vaikutuksesta laskimotromboembooliaan 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 laskimotromboembooliaa, 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 vaihdevuosisia 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule 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 $\alpha$ -dihydrodydrogesteronia (DHD). Sytosolin metabolian jälkeen tapahtuu metaboliaa transformatioita sytokromi P<sub>450</sub>-isoentsyymien (CYP), lähes yksinomaan CYP 3A4:n, välityksellä ja niissä muodostuu useita vähäisempiä metaboliitteja. Pääasiallinen aktiivinen metaboliitti DHD on CYP 3A4:n välityksellä tapahtuvan metaboliitin 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, efavirensi) 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, erittyykö 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 koneiden käyttökykyyn**

Dydrogesteronilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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	

MedDRA elinluokitus	Yleiset $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Harvinaiset $> 1/10000$ , $< 1/1000$
Iho ja ihonalainen kudosis		Allerginen ihottuma (esim. ihottuma, kutina ja urtikaria)	Angioedeema*
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt (mukaan lukien metrorragia, menorragia, oligo/amenorrea, dysmenorrhea, 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 spontaaneihin raporteihin 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 valmisteyhteenvedo):

- rintasyöpä
- endometriumien hyperplasia, endometriumien syöpä
- munasarjasyöpä
- sukupuolihormonista riippuvaiset (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](http://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 sekreetin ja suojaa estrogeenihoidon aiheuttamalta suurentuneelta riskiltä sairastua endometrium hyperplasiaan ja/tai karsinomaan. Dydrogesteronilla ei ole estro- tai androgeenisia, termogeenisiä, anabolisia tai kortikoidiominaisuuksia.

#### Nuoret

Rajallisten kliinisten tutkimustietojen mukaan dydrogesteroni lievittää kuukautiskipuja, PMS-oireita, toiminnallisia vuotohäiriöitä ja epäsäännöllistä kuukautiskiertoa 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 $\alpha$ -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.

#### Metabolia:

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. Dhydrogesteronin 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 $\alpha$ -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, geenitoksisuutta 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 urospokasilla 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.

## **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**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen



Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9869

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.01.1989/5.10.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.3.2018