

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİDOGERON 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg didrogesteron içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı) 111,1 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral yoldan kullanılan film kaplı tablet

Beyaz veya beyazımsı renkli, yuvarlak, bikonveks çentikli, bir yüzü düz film kaplı tablet. Çentik çizgisi, tabletin eşit dozlara bölünmesi amacıyla kullanılmaz, sadece yutmayı kolaylaştırmak amacıyla tableti rahatlıkla ikiye kırmak içindir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

- Menstrüasyon siklusunun düzenlenmesi
- Endometriyozis
- Dismenore
- Korpus luteum yetmezliğine bağlı infertilite
- Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) ile yapılan tedavinin bir parçası olarak luteal destek
- Progesteron eksikliğine bağlı düşük tehdidi
- Progesteron eksikliğine bağlı tekrarlayan düşükler
- Pre-menstruel sendromların tedavisinde

DİDOGERON, uterusu intakt olan kadınlarda, Hormon Replasman Tedavisi'nde (HRT), östrojen tedavisine ilave olarak aşağıdaki durumlarda siklik destek için kullanılabilir:

- Postmenopozal dönemde endometriyal hiperplazinin önlenmesi
- Disfonksiyonel uterus kanaması
- Sekonder amenore

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DİDOGERON ile yapılan tedavide aşağıda belirtilen dozaj rejimleri tavsiye edilmektedir. Doz miktarı, tedavi edilecek hastalığın şiddetine ve her hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre ayarlanabilir.

Siklusun düzenlenmesi

28 gün süren bir sıklusa ulaşmak için siklusun 11-25'inci günleri arasında günde 1 DİDOGERON tablet.

Endometriyozis

Siklusun 5-25'inci günleri arasında veya tüm siklus boyunca günde 1-3 DİDOGERON tablet. Günde birkaç defa alınan 10 mg'lık dozlar, gün içinde yayılarak alınmalıdır. Tedaviye en yüksek dozla başlanması tavsiye edilmektedir.

Dismenore

Siklusun 5-25'inci günleri arasında günde 1-2 DİDOGERON tablet. Günde birkaç defa alınan 10 mg'lık dozlar, gün içinde yayılarak alınmalıdır. Tedaviye en yüksek dozla başlanması tavsiye edilmektedir.

Korpus luteum yetmezliğine bağlı infertilite

Siklusun 14-25'inci günleri arasında günde 1 DİDOGERON tablet.

Tedavi, birbirini izleyen en az 6 siklus boyunca sürdürülmelidir. Bu tedaviye, gebeliğin ilk aylarında tekrarlayan düşükler için belirtilen dozlarda devam edilmesi tavsiye edilebilir.

Yardımcı Üreme Tekniği (ART) ile yapılan tedavinin bir parçası olarak luteal destek

Oositin alındığı gün başlayıp, gebeliğin doğrulanması halinde 10 hafta boyunca devam etmek üzere günde üç kez 1 DİDOGERON tablet (günde 30 mg).

Düşük tehdidi

Başlangıç dozu: Bir kerede 4 DİDOGERON tablet, ardından 8 saatte bir, 1 DİDOGERON tablet. Günde birkaç defa alınan 10 mg'lık dozlar, gün içinde yayılarak alınmalıdır. Tedaviye en yüksek dozla başlanması tavsiye edilmektedir.

Tedavi sırasında semptomların devam etmesi veya nüksetmesi halinde, doz, 8 saatte bir, 2 tablet alınmalıdır.

Etkili doza, semptomlar sona erdikten sonraki bir hafta boyunca devam edilmelidir; daha sonra kademeli olarak azaltılabilir. Semptomların nüksetmesi halinde, etkili doz ile tedaviye derhal başlanmalıdır.

Tekrarlayan düşük

Gebeliğin 20'inci haftasına kadar günde 1 DİDOGERON tablet; doz daha sonra kademeli olarak azaltılabilir. Tedaviye tercihen konsepsiyondan önce başlanmalıdır.

Tedavi sırasında düşük tehdidi semptomlarının ortaya çıkması halinde, tedaviye, düşük tehdidi endikasyonu için tanımlandığı şekilde devam edilmelidir.

Disfonksiyonel uterus kanaması

Kanamayı durdurmak için 5-7 gün boyunca günde 2 DİDOGERON tablet. Kan kaybı, birkaç gün içinde büyük oranda azalır. Tedavinin sonlandırılmasından birkaç gün sonra yoğun bir çekilme kanaması başlar. Hasta bu konuda uyarılmalıdır.

Devamındaki yoğun kanama, gerektiğinde 2-3 siklusa östrojen ilavesiyle birlikte, profilaktik doz olarak siklusun 11-25'inci günleri arasında günde 1 DİDOGERON tablet verilerek önlenabilir. Daha sonra, hastanın normal siklusuna dönüp dönmediğinin kontrol edilmesi için bu tedavi kesilebilir.

Sekonder Amenore

Endojen veya eksojen östrojen ile yeterli derecede hazır hale gelmiş endometriyumun optimum sekretuar dönüşümü için siklusun 11-25'inci günleri arasında günde 1 veya 2 DİDOGERON tablet.

Postmenopozal dönemde endometriyal hiperplazinin önlenmesi

28 günlük östrojen tedavisinin her siklusu için, ilk 14 gün yalnızca östrojen kullanılır ve devamındaki 14 gün östrojen tedavisine ek olarak günde 1 veya 2 tablet 10 mg didrogesteron alınır. Günlük 10 mg didrogesteron 2 tablet alındığında, dozlar gün içinde bölünerek alınmalıdır. Didrogesteron alırken genellikle çekilme kanaması meydana gelir.

Postmenopozal kadınlarda östrojen/progesteron kombinasyon tedavisi, her hasta için tedavinin amaçları ve risklerine uygun düşen etkili en düşük doz ve en kısa süre ile sınırlandırılmalı ve düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pre-menstrüel sendromlar: Siklusun ikinci yarısında başlayıp, bir sonraki siklusun ilk gününe kadar günde iki kez 10 mg. Başlangıç günü ve tedavi günü süresi bireysel siklus uzunluğuna bağlı olacaktır.

Uygulama şekli

Ağız yolu ile alınır. Daha yüksek dozajların alınması gerektiği durumlarda, tabletler gün içinde eşit dağıtılarak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer bozuklukları veya tıbbi öyküsünde ciddi karaciğer bozuklukları durumunda, karaciğer fonksiyon değerleri normale dönene kadar bu ilaç kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

İlk adet öncesinde didrogesteronun ilgili kullanımı mevcut değildir.

12-18 yaş arası adolesanlarda didrogesteronun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Tanı konmamış vajinal kanamalar
- Yardımcı Üreme Tekniği (ART) ile yapılan tedavinin bir parçası olarak uygulanan luteal destek tedavisi, eğer abortus veya spontan abortus gelişirse kesilmelidir.
- Ciddi karaciğer bozuklukları veya tıbbi öyküsünde ciddi karaciğer bozuklukları durumunda, karaciğer fonksiyon değerleri normale dönene kadar
- Kombinasyon tedavisindeki didrogesteron gibi progestojenler ile kombinasyon halinde östrojenlerin kullanımına ilişkin kontrendikasyonlar
- Seks hormonuna bağlı bilinen veya şüpheli maligniteler

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Disfonksiyonel uterus kanamasından dolayı didrogesteron ile tedaviye başlamadan önce herhangi bir organik sebep ekarte edilmelidir.

Tedavinin ilk ayları boyunca ara kanamalar ve lekelenme meydana gelebilir. Ara kanama veya hafif kanamalar, tedavi başladıktan sonra ya da tedavi devam ederken meydana geliyorsa veya tedavi kesildikten sonra devam ediyorsa, endometriyal malignite şüphesini ekarte etmek için nedenini araştırmak üzere endometriyal biyopsiyi de içerebilecek bir araştırma yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumların ilk kullanım ile birlikte ortaya çıkması veya zaman içinde kötüleşmesi halinde tedavinin kesilmesi düşünülmelidir:

- Oldukça şiddetli baş ağrısı, migren veya serebral iskemi belirten semptomlar
- Kan basıncında belirgin artış
- Venöz tromboemboli oluşumu

Düşük tehdidi veya tekrarlayan düşük durumlarında, fetüsün yaşayıp yaşamadığı belirlenmelidir ve gebeliğin devam edip etmediği ve embriyonun hayatta olup olmadığı tedavi sırasında izlenmelidir.

Gözlem gerektiren durumlar:

Seks hormonlarının nadiren oluşan aşağıdaki durumları etkilediği ve gebelik veya seks hormonu kullanımı sırasında ortaya çıktığı veya kötüleştiği bilinmektedir: kolestatik sarılık, gebelik herpesi, şiddetli kaşıntı, otoskleroz ve porfiri.

Depresyon öyküsü olan hastalar dikkatli şekilde izlenmelidir; ağır depresyonun nüksetmesi halinde didrogesteron tedavisi kesilmelidir.

“Postmenopozal dönemde endometriyal hiperplazinin önlenmesi” endikasyonunda DİDOGERON kullanımına ilişkin uyarılar ve önlemler

Önemli: Östrojen preparatının ürün bilgisinde yer alan uyarıları ve önlemleri de dikkate alınız.

Postmenopozal semptomların tedavisinde, HRT (Hormon Replasman Tedavisi), sadece hayat kalitesini olumsuz etkileyen postmenapozal semptomlara yönelik olmalıdır. Her durumda, en az yılda bir kez risklere ve faydalara ilişkin dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır ve eğer faydası riskinden fazla ise tedaviye devam edilmelidir.

Tıbbi muayene / takip

Hormon replasman tedavisine başlamadan veya yeniden uygulamadan önce, tam kişisel ve aile tıbbi öyküsü alınmalıdır. Fiziksel (pelvik ve meme muayenesi dahil) muayene, öykü, kontrendikasyonlar ve uyarılar rehberliğinde uygulanmalıdır. Tedavi sürecinde, sıklık ve özelliği kişiye göre düzenlenmek kaydı ile düzenli kontroller tavsiye edilmektedir. Kadınlara memelerinde fark ettikleri her tür değişikliği doktorlarına bildirmeleri gerektiği söylenmelidir (aşağıda ‘Meme Kanseri’ bölümüne bakınız).

Kişinin klinik ihtiyaçlarına göre uyarlanan, mevcut kabul edilmiş tarama uygulamalarına uygun görüntüleme araçlarını kullanarak (örneğin mamografiyi de içerecek şekilde) incelemeler yapılmalıdır.

Endometriyal hiperplazi ve karsinoma

Uterusu alınmamış kadınlarda, östrojenin progestojen desteği olmaksızın uzun süreli kullanımı durumunda endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinoma riski artar. Süreye ve östrojen dozuna bağlı olarak, risk, östrojen kullanmayan kadınlardan 2-12 kat daha yüksek olabilir. Östrojen tedavisinin kesilmesinden sonra en az 10 yıl bu risk devam eder. Bu ilave risk, ayda/28 günlük siklus boyunca en az 12 gün süreyle didrogesteron gibi bir progestojen

ile östrojen tedavisinin birleştirilmesi ile önlenabilir.

Tedavinin ilk ayları boyunca ara kanamalar ve lekelenme meydana gelebilir. Ara kanama veya hafif kanamalar, tedavi başladıktan sonra ya da tedavi devam ederken meydana geliyorsa veya tedavi kesildikten sonra devam ediyorsa, ilave araştırma yapılmalıdır. Buna maligniteyi ekarte etmek için endometriyal biyopsi dahildir.

Meme kanseri

Tüm kanıtlar kombine östrojen-progestojen veya sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, hormon replasman tedavisi süresine bağlı olarak, meme kanseri riskinin arttığını göstermektedir.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi:

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan Kadın Sağlık Girişimi (WHI-Women's Health Initiative) Çalışması ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların bir meta analizi, HRT için kombine östrojen-progestojen alan kadınlarda meme kanseri riskinde artış olduğu bulgusu konusunda tutarlıdır ve bu risk yaklaşık 3 (1-4) yıl sonra belirgin hale gelmektedir (bkz Bölüm 4.8).

Sadece östrojen tedavisi:

WHI çalışması, sadece östrojen HRT kullanan histerektomize kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış bulmadı. Gözlemsel çalışmalar, çoğunlukla meme kanseri teşhisi riskinde küçük bir artış bildirmiştir ve bu risk östrojen-progestojen kombinasyonları kullananlarda bulunan riskten daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.8).

Geniş bir meta-analizden elde edilen sonuçlar, tedaviyi bıraktıktan sonra aşırı riskin zamanla azalacağını ve başlangıca dönmek için gereken sürenin önceki HRT kullanımının süresine bağlı olduğunu göstermiştir. HRT 5 yıldan fazla alındığında, risk 10 yıl veya daha uzun süre devam edebilir.

HRT, özellikle östrojen-progestojen kombine tedavisi, mamografik görüntülerin yoğunluğunu arttırarak meme kanserinin radyolojik tespitini olumsuz etkileyebilir.

Over kanseri

Over kanseri, meme kanserinden daha nadir görülür.

Geniş bir meta analizden elde edilen epidemiyolojik kanıtlar, tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestojen içeren HRT ürünlerini kullanan kadınlarda 5 yıl içerisinde belirgin hale gelen ve kesildikten sonra zamanla azalan hafif bir risk artışı göstermektedir.

WHI (Woman Health Initiative) çalışması dahil diğer bazı çalışmalar, kombine HRT

kullanımının benzer veya biraz daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz Bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm

Hormon replasman tedavisi, 1,3-3 kat daha fazla venöz tromboembolizm (VTE), yani derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gelişme riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu durumun meydana gelmesi, daha sonraki dönemlere kıyasla hormon replasman tedavisinin ilk yıllarında daha olasıdır.

Bilinen trombofilisi olan hastalarda venöz tromboembolizm riski artar ve hormon replasman tedavisi bu riske katkı yapabilir. Dolayısıyla hormon replasman tedavisi bu hastalarda kontrendikedir.

Venöz tromboembolizme ilişkin genel olarak bilinen risk faktörleri arasında, östrojenlerin kullanımı, ileri yaş, majör cerrahi müdahale, uzun süreli hareketsizlik, obezite (VKE $>30 \text{ kg/m}^2$), gebelik/doğum sonrası periyot, sistemik lupus eritematozis (SLE) ve kanser sayılabilir. Venöz tromboembolizmde varikoz venlerinin olası rolüne ilişkin bir konsensus bulunmamaktadır.

Tüm postoperatif hastalarda olduğu gibi, cerrahi müdahaleden sonra venöz tromboembolizmi önlemek için tedbir alınması düşünülmelidir. Elektif cerrahi sonrası uzun dönemli hareketsizlik bekleniyorsa, hormon replasman tedavisinin, müdahalenin 4-6 hafta öncesi geçici olarak kesilmesi önerilir. Hasta tamamen mobilize olana kadar tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Kişisel öyküsünde venöz tromboembolizm olmayan ancak genç yaşında tromboz öyküsü olan birinci dereceden bir yakını olan hastalarda, tarama, bununla ilgili sınırlamalar açık şekilde ele alınarak önerilebilir (trombofilik anormalliklerin sadece bir bölümü taramada tanımlanabilir). Aile bireylerinde tromboza neden olan bir trombofilik sapma tanımlanırsa veya bu ciddi bir anormallik ile ilgiliyse (örn. antitrombin, S proteini veya C proteini eksikliği veya kusurlar kombinasyonu) hormon replasman tedavisi kontrendikedir.

Halihazırda kronik antikoagülan tedavisi gören hastalar, hormon replasman tedavisi kullanımının fayda-risk durumuna ilişkin dikkatli bir değerlendirmeden geçmelidir.

Tedavinin başlamasını takiben VTE gelişirse ilaç uygulaması sonlandırılmalıdır. Hastalar, tromboembolizmin sonucu olabilecek semptomların (örneğin, bacakta ağrılı şişme, göğüste ani ağrı, nefes darlığı) oluşması durumunda derhal doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Koroner kalp hastalığı

Kombine östrojen-progestojen veya sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisi alan, mevcutta koroner kalp hastalığı olan veya olmayan kadınlarda miyokard enfarktüsüne karşı korunmaya dair randomize kontrollü çalışmalardan bir kanıt elde edilememiştir.

Kombine östrojen-progestojen tedavisi:

Kombine östrojen-progestojen içeren hormon replasman tedavisi kullanımı sırasındaki rölatif koroner kalp hastalığı riski biraz artmaktadır. Başlangıçtaki mutlak koroner kalp hastalığı riski, büyük ölçüde yaşa bağlı olduğu için, östrojen-progestojen kullanımına bağlı, ekstra koroner kalp hastalığı vakalarının sayısı menopoza yaklaşan sağlıklı kadınlarda çok düşüktür ancak daha ileri yaşlarda artmaktadır.

İskemik Serebrovasküler Olay (SVO)

Kombine HRT veya sadece östrojen içeren HRT, iskemik SVO riskinde 1,5 kata kadar artış ile ilişkilendirilmektedir. Rölatif risk, yaşla veya menopoz sonrası süre ile değişmez. Ancak, başlangıçtaki SVO riski büyük ölçüde yaşa bağlı olduğu için, mutlak risk yaşla birlikte artmaktadır.

Yardımcı maddeler

Bu ilaç laktoz monohidrat içerir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz–galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro veriler, farmakolojik olarak aktif olan ana metabolit 20 α -dihidrodidrogesteronun (DHD) ve daha az oranda didrogesteronun başlıca CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermektedir.

Progestojenlerin klirensini artıran maddeler

Enzim indüksiyonundan dolayı düşük etkililiğe neden olacak progestojenlerin klirensini artıran maddeleri içeren ilaçlara örnek: barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, primidon, rifampisin ve ritonavir, neviparin ve efavirenz gibi HIV ilaçları ve ayrıca St. John's Wort (*hypericum perforatum*).

Didrogesteronun klirensindeki artış, etkinin klinik olarak azalmasına ve kanama paterninde değişikliğe neden olabilir.

Progestojenlerin klirensine çeşitli şekilde etki eden maddeler:

HCV inhibitörleri ile kombinasyon dahil olmak üzere HIV proteaz inhibitörleri ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörlerinin birçok kombinasyonu, progestojenlerle eş zamanlı uygulandığında, progestojenin plazma konsantrasyonunu yükseltebilir veya düşürebilir. Bazı durumlarda, bu değişikliklerin net etkisi klinik açıdan anlamlı olmayabilir.

Bu nedenle, eş zamanlı uygulanması halinde potansiyel etkileşimler ve bununla ilişkili tavsiyeler için HIV/HCV ilaçlarının ürün bilgisine bakılmalıdır.

Progestojenlerin klirensini düşüren maddeler (enzim inhibitörleri):

Enzim inhibitörleri ile olası etkileşimlerin klinik anlamı bilinmemektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı, progestojenlerin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, didrogesteronun gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

9 milyondan fazla gebe kadının didrogesteronu maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Bugüne kadar gebelik süresince didrogesteron kullanımının zararlı bir etkisi olduğuna dair bulgu bulunmamaktadır. Literatürde bir çalışmada, bazı progestojenlerin kullanımının, hipospadias riskindeki artış ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bununla birlikte, bu durum diğer çalışmalarda bugüne kadar açık şekilde teyit edilmediği için, progestojenlerin hipospadias oluşumuna olan etkisi ile ilgili kesin bir sonuca ulaşılamaz.

Erken gebelik döneminde didrogesteron ile tedavi edilen sınırlı sayıda kadın ile yapılan klinik çalışmalar risk düzeyinde bir artış göstermemiştir. Didrogesteron hakkında bugüne kadar başka bir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

Embriyonal/fetal ve doğum sonrası geliştirme sırasında yapılan klinik olmayan çalışmada gözlemlenen etkiler farmakolojik profil ile uyumludur. Sadece insanlardaki maksimum maruziyetin önemli ölçüde aşıldığı durumlarda istenmeyen etkiler oluşmuştur bakınız bölüm 5.3).

Didrogesteron doktor tarafından gerekliliği açıkça belirtilirse gebelikte kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Didrogesteronun anne sütüne geçtiğine dair veri bulunmamaktadır. Didrogesteronun anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili araştırma yapılmamıştır. Diğer progestojenler ile deneyimler progestojen ve metabolitlerin anne sütüne küçük miktarlarda geçtiğini göstermektedir. Bebek için riskli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle laktasyon döneminde didrogesteron kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Didrogesteronun fertiliteyi etkilediğine dair veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Didrogesteronun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde çok az bir etkisi vardır.

Seyrek olarak, didrogesteron, özellikle alındıktan sonraki ilk birkaç saat içinde somnolans ve/veya baş dönmesine yol açabilir. Dolayısıyla, araç veya makine kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Didrogesteronun, östrojen tedavisi ile birlikte kullanılmadığı endikasyonlara ilişkin klinik araştırmalarda, ürünün en yaygın bildirilen istenmeyen etkileri; vajinal kanama, metroraji, meme ağrısı/hassasiyeti, bulantı, kusma, karın ağrısı ve migren/baş ağrısıdır.

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler ve sıklıkları, didrogesteronun östrojen tedavisi olmadan kullanıldığı endikasyonlardaki klinik çalışmalar (n=3483) sırasında gözlemlenmiş olup; Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) ile yapılan tedavinin bir parçası olarak luteal destekte didrogesteronun kullanıldığı şirket sponsorlu iki girişimsel klinik çalışmada (n=1.036) ve spontan raporlardan elde edilmiştir. Sıklıklar, en konservatif yaklaşıma dayanmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek

($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

MeDRA Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın Olmayan $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$	Seyrek $\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar				Progestojene bağımlı neoplazmların boyutunda büyüme (meningioma gibi)*
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Hemolitik anemi*
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Aşırı duyarlılık
Psikiyatrik hastalıklar			Depresif ruh hali	
Sinir sistemi hastalıkları		Migren/ Baş ağrısı	Baş dönmesi	Somnolans
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı, kusma, karın ağrısı		
Hepatobilier hastalıklar			Karaciğer fonksiyonlarında bozulma (sarılık, asteni veya kırıklık ve karın ağrısı ile birlikte)	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Alerjik dermatit (örn: kurdeşen, kaşıntı, ürtiker)	Anjiyoödem*
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Vajinal kanama	Menstrüal bozukluklar (metroraji, menoraji, oligo-/amenore, dismenore ve düzensiz menstrüasyon dahil) Memede ağrı/hassasiyet		Memede şişme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				Ödem
Araştırmalar			Kilo artışı	

*Klinik araştırmalarda gözlemlenmemiş spontan raporlardan elde edilen istenmeyen etkiler, sıklık tahmininin %95 güven aralığı üst limitinin 3/x'ten fazla olmamasına dayanılarak, 'seyrek' sıklık kategorisine alınmıştır; burada x = 3483 (klinik araştırmalarda gözlemlenen toplam hasta sayısı).

Östrojen–progestojen tedavisi sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkiler (ayrıca bölüm 4.4 ve östrojen preparatının ürün bilgisine bakınız):

- Meme kanseri, endometriyal hiperplazi, endometriyal karsinoma, over kanseri
- Over kanseri

Tek başına östrojen veya kombine östrojen-projestojen içeren HRT kullanımı, over kanseri tanısı alma riskindeki hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). 52 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halihazırda HRT kullanan kadınlarla HRT'yi hiç kullanmamış kadınlar (RR 1,43, 95% GA 1,31-1,56) karşılaştırıldığında over kanser riskinde artış bildirilmiştir. 50-54 yaş aralığında 5 yıl süreyle HRT kullanan kadınlar için bu sayı her 2000 tedavi alan hastada yaklaşık 1 ilave vaka ile sonuçlanmaktadır. HRT kullamayan 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 5 yıllık süreçte 2000 kadından 2'sine over kanseri teşhisi konulması beklenmektedir.

- Venöz tromboembolizm
- Miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, iskemik SVO

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Didrogesteron, toksisitesi çok düşük bir maddedir. Doz aşımı durumunda teorik olarak ortaya çıkabilen semptomlar, bulantı, kusma, letarji ve baş dönmesidir. Didrogesteron doz aşımının zararlı etkilere yol açtığı bir vaka bilinmemektedir.

Tedavi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Didrogesteron, oral dozlamadan sonra iyi tolere edilmiştir (insanlarda bugüne kadar alınmış maksimum günlük doz 360 mg'dır). İlaça özgü bir antidot yoktur ve tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Genito üriner sistem ve seks hormonları

ATC Kodu: G03DB01

Etki mekanizması

Didrogesteron, östrojen ile hazır hale getirilmiş uterusu endometriyumun sekretuar fazını sağlayan oral biyoyararlanımı olan bir sentetik progesteron olup, östrojen ile indüklenen artmış endometriyal hiperplazi ve/veya endometriyal karsinoma riskine karşı koruma sağlar. Didrogesteronun, östrojenik, androjenik, termojenik, anabolik veya kortikoid özellikleri yoktur.

Didrogesteron ovülasyonu baskılamadığı için, kullanılması halinde çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda konsepsiyon mümkündür.

Uterusu alınmamış postmenopozal kadınlarda, östrojen replasmanı, endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinoma riskinde artışa neden olmaktadır. Tedaviye progestojen ilavesi, bu ekstra riski önlemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Yardımcı Üreme Tekniği (ART) ile yapılan tedavinin bir parçası olarak luteal destek

In Vitro Fertilizasyonda Luteal Destek için Günlük 600 mg İntravajinal Mikronize Progesteron Kapsüle karşı Günlük 30 mg Oral Didrogesteronun Etkililiği, Güvenliliği ve Tolere Edilebilirliğinin Karşılaştırıldığı Çift Kör, Çift Sağır, Randomize, Çok Merkezli Çalışma (LOTUS I).

In Vitro Fertilizasyonda Luteal Destek için Günlük 90 mg Crinone 8% intravajinal progesteron Jel'e karşı Günlük 30 mg Oral Didrogesteronun Etkililiği, Güvenliliği ve Tolere Edilebilirliğinin Karşılaştırıldığı Randomize, Açık Etiketli, Çok Merkezli Çalışma (LOTUS II).

Bu çalışmalarda, gestasyonun 12'nci haftasında (hafta 10) fetüsün kalp atışının olması açısından intravajinal mikronize progesteron ile karşılaştırılan oral didrogesteronun eşdeğer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda, gestasyonun 12'nci haftasındaki (10 haftalık gebelik) gebelik oranları, %37,6 ve %33,1 (LOTUS I) ve % 36,7 ve % 34,7 (LOTUS II) bulunmuştur. İki grup arasındaki gebelik oranı farkı 4,7 (%95 GA, -1,2; 10,6) (LOTUS I) ve 2 (% 95 GA, -4; 8) (LOTUS II) olmuştur.

Çalışma ilacından en az bir doz uygulanmış 1.029 kadın (LOTUS I) ve 1.030 kadın (LOTUS II) oluşan güvenlilik örnekleminde, en sık bildirilen tedaviye bağlı istenmeyen etkiler iki tedavi grubu arasında benzer bulunmuştur.

Endikasyonun niteliği ve çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonundan dolayı, bazı erken abortus ve spontan abortus vakaları beklenebilir. Özellikle gestasyonun 12'nci haftasına (gebeliğin 10'uncu haftası) kadar beklenen gebelik oranı yaklaşık %35'tir.

Her iki LOTUS çalışmasında da gözlemlenen güvenlilik profili, tedavinin hedef popülasyonu ve endikasyonu için didrogesteron ile bilinen profiline uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Didrogesteron 10 mg tabletin oral uygulamasını takiben, didrogesteron hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonları, didrogesteron ve aktif metaboliti 20 α -dihidrohidrogesteron (DHD) için sırasıyla yaklaşık 3,2 ng/ml ve 57 ng/ml'dir; karşılık gelen medyan t_{max} değerleri sırasıyla 0,75 ve 1,75 saattir. Zamanla toplam ilaca maruz kalma (EAA), didrogesteron ve DHD için sırasıyla yaklaşık 9.1 ve 220 ng.saat/ml'dir. Didrogesteronun mutlak biyolojik yararlanımı (20 mg oral doza karşı 7,8 mg intravenöz infüzyon) %28'dir.

Tek bir dozdan sonra, yemek, didrogesteronun doruk plazma konsantrasyonunu yaklaşık 1 saat geciktirir ve didrogesteron ve DHD'ye maruz kalma derecesini etkilemeden yaklaşık %20 daha düşük didrogesteron doruk plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır.

Eşzamanlı gıda alımının didrogesteronun doruk plazma konsantrasyonu üzerinde gözlemlenen etkisinin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilir. Bu nedenle didrogesteron 10 mg tablet yiyeceklerle birlikte alınabilir.

Dağılım:

Didrogesteronun intravenöz uygulanması sonrasında, kararlı hal dağılım hacmi yaklaşık 1400 L'dir. Didrogesteron ve DHD'nin plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dan fazladır.

Biyotransformasyon:

Oral yoldan alınmasını takiben, didrogesteron hızla DHD'ye metabolize olur. *In vitro* veriler, aynı zamanda DHD'yi oluşturan ana metabolik yolun, insan sitozolünde aldo-keto redüktaz 1C (AKR 1C) ile katalizlendiğini göstermektedir. Bu sitozolik metabolizmanın yanı sıra, sitokrom P450 izoenzimlerinin (CYP'ler) yer aldığı diğer metabolik yollar da bulunmakta olup, daha az önemli metabolitlerin olduğu bu yollarda yer alan hemen hemen tek izoenzim CYP3A4'dir. Ana aktif metabolit olan DHD konsantrasyonu, didrogesteron ile benzer zamanda pik değerine ulaşır. DHD'nin plazma konsantrasyonları ana ilaç ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksektir. DHD ve didrogesteron'un EAA ve C_{maks} oranları sırası ile 25 ve 20'dir. Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü, hem didrogesteron hem de DHD için yaklaşık 15 saattir. Tüm karakterize metabolitlerin genel özelliği, ana bileşiğin 4,6 dien-3-on konfigürasyonunun korunup 17 α -hidroksilasyonun bulunmamasıdır. Bu durum didrogesteronun östrojenik ve androjenik etkilerinin olmamasını açıklamaktadır.

Eliminasyon:

Etikette belirtilen didrogesteron miktarının oral yoldan alınmasını takiben, dozun ortalama %63'ü idrar ile atılır. Toplam plazma klerensi 6,4 L/dk'dır. 72 saat içerisinde atılım tamamlanır. DHD idrarda ağırlıklı olarak glukuronik asit konjugatı şeklinde bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tekil ve çoklu doz farmakokinetikleri oral dozda 2,5 ila 20 mg aralığında lineerdir. Tekil ve çoklu dozların kinetiklerinin karşılaştırılması, tekrarlanan dozun sonucu olarak didrogesteronun ve DHD'nin farmakokinetiğinin değişmediğini göstermiştir. Genellikle 3 günlük tedavi sonrası kararlı hale ulaşılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekli ve tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin klasik çalışmalardan elde edilen klinik dışı veriler, insanlar için özel bir risk olmadığını ortaya koymaktadır.

Sıçanlarda yüksek dozlarla (insan maruziyetinin 80 katından fazla) yapılan üreme toksisite araştırması, erkek yavrularda uçlarında dikleşme (laktasyonun 11-19'uncu günlerinde) ve hipospadias insidansında artış ortaya koymuştur. Bu gözlemlerin klinik anlamı bilinmemektedir.

Sınırlı hayvan güvenlilik verileri, didrogesteronun, progestojenik aktiviteyle uyumlu olarak doğumu uzatma etkisi olduğunu göstermiştir.

Çevresel risk değerlendirmesi:

Bu tıbbi ürün su ortamı için risk oluşturabilir. Artık gerekli olmayan ilaçlar atık su veya evsel atık yoluyla atılmamalıdır. Kullanılmayan herhangi bir ürün veya atık malzeme yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalı veya eczaneye iade edilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)

Hipromelloz 5 Cps

Mısır nişastası

Kolloidal susuz silika

Magnezyum stearat

Opadry® Y-1-7000 Beyaz:

Hipromelloz 2910

Titanyum dioksit

Makrogol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak Şeffaf PVC ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içine yerleştirilir. Bir karton kutu içerisinde 20 adet tablet kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025/396

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ