

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duphaston, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg düdrogesterooni.
INN. *Dydrogesteronum*

Sisaldab laktoosi. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ümar kaksikkumer poolitusjoonega valge õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on mõlemal pool poolitusjoont märgistus „155“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hormoonasendusravi lisaks östrogeenile peri- ja postmenopausis östrogeeni toime vähendamiseks terve emakaga naistel.

Endogeense progesterooni puudulikkusest tingitud:

- düsmenorröa
- endometrioos
- sekundaarne amenorröa
- menstruaaltsükli häired
- düsfunktsionaalsed emaka verejooksud
- premenstruaalne sündroom
- ähvardav ja habituaalne abort, mis on seotud tõestatud progesterooni puudulikkusega
- kollaskeha puudulikkusest tingitud viljatus

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annust, raviplaani ja ravi kestust võib kohandada vastavalt talitlushäire raskusele ning kliinilisele vastusele.

Düsmenorröa	:	10 mg 2 korda päevas tsükli 5ndast päevast kuni 25nda päevani
Endometrioos	:	10 mg 2 või 3 korda päevas tsükli 5ndast päevast kuni 25nda päevani või pidevalt
Düsfunktsionaalsed emakaverejooksud (verejooksu peatamiseks)	:	10 mg 2 korda päevas 5...7 päeva koos östrogeeniga

Düsfunktsionaalsed emakaverejooksud (verejooksu ennetamiseks)	: 10 mg 2 korda päevas koos östrogeeniga tsükli 11. ja 25. päevani
Sekundaarne amenorröa	: 10 või 20 mg düdrogesterooni päevas 14 päeva jooksul oletatava menstruaaltsükli teisel poolel, et saavutada sekretsiooni optimaalne muutus endomeetriumis, mida on eelnevalt sobivalt ette valmistatud endo- või eksogeense östrogeeniga.
Pre-menstruaalne sündroom	: 10 mg 2 korda päevas alates tsükli 11. ja 25. päevani
Ebaregulaarsed tsüklid	: 10 mg 2 korda päevas alates tsükli 11. ja 25. päevani
Ähvardav abort	: 40 mg korraga, seejärel 10 mg iga 8 tunni järel kuni sümptomid taanduvad. Kui sümptomid püsivad või taastekivad ravi ajal, võib doosi tõsta 1 tableti võrra iga 8 tunni järel. Saavutatud efektiivne doos peab jääma samaks ühe nädala jooksul pärast sümptomite kadumist ning annust võib seejärel järk-järgult vähendada kui sümptomid ei taastu.
Habituaalne abort	: Ravi peaks alustama nii vara kui võimalik, soovitatavalt enne rasestumist: 10 mg 2 korda päevas tsükli 11. ja 25. päevani kuni rasestumiseni, edasi 10 mg 2 korda päevas kuni raseduse 12. nädalani, seejärel võib annust järk-järgult vähendada.
Kollaskeha puudulikkusest tingitud viljatus	: 10 või 20 mg päevas alates menstruaaltsükli teisest poolest kuni järgmise tsükli esimese päevani. Ravi peaks kestma vähemalt 3 järjestikust tsükli.

Hormoonasendusravi.

- Pidev järjestikune ravi: östrogeeni manustatakse pidevalt ning 28-päevase tsükli viimase 14 päeva jooksul võetakse üks 10 mg düdrogesterooni tablett päevas.
- Tsükliline ravi: östrogeeni manustatakse ravivabade perioodidega tsükliliselt – tavaliselt 21 päeva ravi ning 7 päeva ilma ravita. Ravitsükli viimase 12...14 päeva jooksul võetakse üks 10 mg düdrogesterooni tablett päevas.
- Sõltuvalt kliinilisele vastusele võib düdrogesterooni annust suurendada 20 mg-ni päevas.

Düdrogesterooni ei ole sobiv kasutada enne menstruatsiooni algust. Düdrogesterooni ohutus ja efektiivsus 12...18-aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad andmed selle vanusegrupi kohta on toodud lõikudes 4.8 ja 5.1, kuid nende põhjal ei saa annustamissoovitusi määrata.

Manustamisviis

Suukaudne.

Suuremate annuste manustamiseks peab tablette võtma päeva jooksul võrdseteks annusteks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Teadaolev gestageensõltuv kasvaja või kahtlus sellele.

Diagnoosimata verejooks tupest.

Düdrogesterooni kasutamisel kombinatsioonis östrogeenidega tuleb arvestada östrogeeni sisaldavate ravimite vastunäidustustega.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist düdrogesterooniga tuleb kindlaks teha ebatavalise verejooksu etioloogia.

Esimestel ravikuudel võib esineda läbimurde verejooksu või määrimist. Kui läbimurde verejooks või määrimine tekib hiljem ravi jooksul või kestab pärast ravi katkestamist, tuleb välja selgitada põhjus, vajadusel kaasa arvatud endomeetriumi biopsia endomeetriumi pahaloomuliste protsesside välistamiseks.

Jälgimist vajavad seisundid

Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel esineb või on esinenud mõni järgmistest seisunditest ja/või see on süvenenud raseduse või eelneva hormoonravi ajal. Tuleb arvestada asjaoluga, et düdrogesteron-ravi ajal võivad need seisundid taastekkida või süveneda ning tuleb kaaluda ravi lõpetamist:

- porfüüria
- depressioon
- maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded, mis on põhjustatud akuutsest või kroonilisest maksahaigusest

Muud seisundid

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Järgnevad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad düdrogesterooni kasutamisel koos östrogeeniga hormoonasendusravivis (HAR):

Vt ka lõik 4.4 östrogeeni sisaldava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Hormoonasendusravi (HAR) östrogeeni puudusega postmenopausis naistel võib alustada ainult siis, kui sümptomitega kaasub elukvaliteedi langus. Regulaarselt, vähemalt kord aastas, tuleb hinnata HAR-st saadavat kasu ja kahju ning ravi võib jätkata ainult siis, kui kasu kaalub kahju üles.

Enneaegse menopausiga naiste raviv HAR-ga kaasnevad riskid ei ole piisavalt tõendatud. Kuna absoluutne risk noorematel naistel on vähene, võib nende naiste puhul kasu/riski tasakaal olla soodsam kui vanematel naistel.

Meditiiniline läbivaatus/jälgimine

Enne HARi alustamist või taasalustamist tuleb koostada täielik isiklik ja perekondlik anamnees. Meditsiinilisel läbivaatusel (sh günekoloogiline ja rinnanäärmete kontroll) tuleb lähtuda anamneesist ja vastunäidustustest ning hoiatustest ravimi kasutamisel. Ravi ajal on soovitatav regulaarne kontroll, mille sagedus ja iseloom on kohaldatud vastavalt individuaalsetele vajadustele. Naisi tuleb informeerida vajadusest teavitada arsti või õde muutustest rinnanäärmetes (vt allpool „Rinnanäärmevähk“). Vastavalt kehtivale juhisele tuleb teostada regulaarset rinnanäärmete kontrolli, sh tuleb kasutada sobivaid visualiseerivaid vahendeid (nt mammograafia), arvestades naise individuaalseid kliinilisi vajadusi.

Endomeetriumi hüperplaasia ja vähk

Östrogeenide pikaajaline kasutamine ilma gestageenideta suurendab intaktse emakaga naistel endomeetriumi hüperplaasia ja endomeetriumi vähi tekkeriski.

Gestageenide, nt düdrogesterooni lisamine tsükliliselt vähemalt 12 päeval kuu/28-päevase tsükli kohta või pidev östrogeen-gestageen-ravi hüsterektoomiat mitte läbinud naistel võib ära hoida lisariski, mis kaasneb ainult östrogeen-HAR-ga.

Rinnanäärmevähk

Koondandmed tõendavad rinnanäärmevähi riski suurenemist naistel, kes võtavad östrogeeni-gestageeni kombinatsiooni ja võimalik, et ka ainult östrogeeni, ning risk on sõltuv HARi kestusest. Kombineeritud östrogeen-gestageen-ravi: randomiseeritud platseebo-kontrolliga uuringus, *Women's Health Initiative* uuringus (WHI), ja epidemioloogilistes uuringutes on saadud kokkulangevad tulemused, mis näitavad rinnanäärmevähi riski suurenemist naistel, kes kasutavad östrogeen-

gestageen-HARi; risk avaldub ligikaudu 3 aasta pärast. Lisarisk avaldub mõne aasta jooksul pärast kasutamist, kuid väheneb mõne (kõige rohkem viie) aasta jooksul pärast ravi lõppu uuesti ravielsele tasemele. HAR, eriti östrogeen-gestageen kombineeritud ravi suurendab tihedust mammograafilistel kujutistel, mis võib raskendada rinnanäärmevähi radioloogilist diagnoosimist.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnanäärmevähki. Pikaajalist (vähemalt 5...10 aastat) ainult östrogeeni sisaldavate HAR preparaatide kasutamist on seostatud veidi suurenenud munasarjavähi riskiga. Mõned uuringud, sh WHI uuring näitavad, et pikaajaline kombineeritud HARi kasutamine võib kaasa tuua sarnase või veidi väiksema riski.

Venoosne trombemboolia

HARi on seostatud venoosse trombemboolia (VTE), st süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombemboolia, riski 1,3...3-kordse suurenemisega. Võrreldes hilisemaga on sellise tüsistuse teke tõenäolisem esimesel HARi aastal.

VTE risk on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ning HAR võib seda riski veelgi suurendada. Seetõttu on HAR nendel patsientidel vastunäidustatud.

Üldiselt tunnustatud VTE riskitegurid on östrogeenide kasutamine, suurem vanus, suur operatsioon, pikaajaline immobilisatsioon, rasvumus ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), rasedus/sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ja vähk. Puudub kindel seisukoht venoosse varikoosi võimalikust rollist VTE kujunemisel.

Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb ka siin pöörata suurt tähelepanu profülaktilistele meetmetele, et vältida operatsioonijärgset VTE-d. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette näha pikaajalist liikumatust, on soovitatav HAR 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui naise liikuvus on täielikult taastunud.

Kui naise isiklikus anamneesis ei ole VTE esinenud, kuid esimese astme sugulasel on anamneesis tromboos noores eas, võib patsiendile pakkuda skriininguuringut pärast hoolikat nõustamist antud uuringu piiratud tähenduse suhtes (skriiningu abil saab tuvastada ainult trombofiilsete defektide osakaalu).

Kui tuvastatakse trombofiilne defekt, mis eristub tromboosiga pereliikmetel või kui defekt on raske (nt antitrombiini, proteiin S või proteiin C puudulikkus või defektide kombinatsioon), on HAR vastunäidustatud.

Naiste puhul, kes juba saavad pikaajalist antikoagulantravi, on vajalik HARi kasutamise riski/kasu suhte hoolikas kaalumine.

Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekib trombemboolia võimalik sümptomaatika (nt sääre valulik turse, äkki tekkiv valu rinnus, hingeldus).

Südame koronaartõbi

Randomiseeritud, kontrollitud uuringud ei ole kinnitanud kaitsvat mõju südameinfarkti suhtes kombineeritud östrogeen-gestageen-HARi või ainult östrogeen-HARi saavatel naistel kas olemasoleva südame koronaartõvega või ilma selleta.

Kombineeritud östrogeen-gestageen-ravi: kombineeritud östrogeen-gestageen-HARi kasutamise jooksul on südame koronaartõve suhteline risk veidi suurenenud. Võrreldes ravielsega on südame koronaartõve absoluutne risk tugevasti sõltuv vanusest; südame koronaartõve lisajuhtude arv östrogeen-gestageeni kasutamisel on väga väike tervetel naistel menopausilähedases eas, kuid see kasvab koos vanusega.

Isheemiline insult

Kombineeritud östrogeen-gestageen-ravi ja östrogeeni monoterapia seostuvad isheemilise insuldi kuni 1,5-kordse riski suurenemisega. Suhteline risk ei muutu koos vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Kuid nagu ka ravieelne insuldirisk on tugevasti vanusest sõltuv, suureneb üldine insuldirisk koos vanusega ka HARi kasutavatel naistel.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Päriliku galaktoosi talumatuse, Lapp-laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed näitavad, et düdrogesteron ja selle peamine metaboliit 20 α -dihüdrodüdrogesteron (DHD) võivad metaboliseeruda tsütokroom P450 isoensüümide 3A4 ja 2C19 vahendusel.

Seetõttu võib teadaolevalt neid isoensüüme indutseerivate ainete nagu antikvulsantide (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin), infektsioonivastaste ainete (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens) ja liht-naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*), palderjanijuurt, salveid või hõlmikpuud sisaldavate taimsete ravimite samaaegne kasutamine kiirendada düdrogesteroni metabolismi.

Ritonaviir ja nelfinaviir, mis on küll teadaolevalt tugevad tsütokroomensüümide inhibiitorid, omavad samaaegsel kasutamisel koos steroidhormoonidega vastupidiselt ensüümi indutseerivaid omadusi.

Kliiniliselt võib düdrogesteroni metabolismi kiirenemine viia toime vähenemiseni.

In vitro uuringud on näidanud, et düdrogesteron ja DHD ei inhibeeri ega indutseeri ravimeid metaboliseerivaid CYP ensüüme kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Hinnanguliselt on düdrogesteronile eksponeeritud enam kui 10 miljonit rasedust. Siiani ei ole avaldunud düdrogesteroni kahjulikku toimet kasutamisel raseduse ajal.

Kirjandusandmetel on mõningaid gestageene seostatud suurenenud riskiga hüpospaadia arenemiseks. Kuid kuna raseduse jooksul on ka teisi soodustavaid tegureid, ei ole võimalik üheselt järeldada, et gestageenid soodustavad hüpospaadiat.

Kliinilistes uuringutes, kus piiratud arv naisi sai raseduse algul düdrogesteronravi, ei täheldatud mingit riski suurenemist. Siiani ei ole rohkem epidemioloogilisi andmeid.

Mittekliinilistes embrüo-fetaalsetes ja postnataalsetes uuringutes täheldatud mõjud olid kookõlas farmakoloogilise profiiliga. Teisesuunalised toimed ilmsesid vaid ekspositsioonide puhul, mis ületasid oluliselt maksimaalset kontsentratsiooni inimesel, mis viitab vähesele tähendusele kliinilisel kasutamisel (vt lõik 5.3).

Düdrogesteroni võib raseduse ajal kasutada selge näidustuse korral.

Imetamine

Puuduvad andmed düdrogesteroni eritumise suhtes ema rinnapiima. Kogemus teiste gestageenidega näitab, et gestageenid ja nende metaboliidid jõuavad ema rinnapiima väikestes kogustes. Ei ole teada kas see kujutab endast riski lapsele. Seetõttu ei tohi düdrogesteroni kasutada imetamise perioodil.

Fertiilsus

Puuduvad tõendid selle kohta, et terapeutilises annuses düdrogesteron vähendaks fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Düdrogesteroon omab vähest toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Harvadel juhtudel võib düdrogesteroon põhjustada kergelt unisust ja/või pearinglust, eriti esimestel tundidel pärast sissevõtmist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed düdrogesterooniga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes ilma östrogeenravita näidustuste puhul on migreen/peavalu, iiveldus, menstruaaltsükli häired ja rindade valulikkus/hellus.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud allpool näidatud esinemissagedustega spontaansete teadete alusel ja kliiniliste uuringute jooksul düdrogesterooniga (n=3483) näidustustel, mis ei eelda östrogeenravi:

MedDRA organsüsteemi klassid	Sage $\geq 1/100$; $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$; $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Gestageensõltuvate kasvaja mõõtmete suurenemine (nt meningioom)*
Vere ja lümfisüsteemi häired			Hemolüütiline aneemia*
Psühhiaatrilised häired		Depressiivne meeleolu	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Migreen/ peavalu	Pearinglus	Unisus
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni häire (koos ikteruse, asteenia või väsimuse ja kõhuvaluga)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit (nt lööve, sügelus, urtikaaria)	Angioödeem*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruaaltsükli häired (sh metrorraagia, menorraagia, oligo-/amenorröa,		Rindade suurenemine

	düsmenorröa ja ebaregulaarne menstruatsioon) Rindade valulikkus/hellus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Tursed
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	

* Kõrvaltoimete teatiste alusel lisatud kõrvaltoimete puhul, mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes, on esinemissageduseks märgitud „harv“, põhinedes faktil, et hinnangulise esinemissageduse 95% usaldusintervalli ülemine piir ei ole kõrgem kui 3/x, kusjuures x = 3483 (kliinilistes uuringutes osalenud isikute arv).

Kõrvaltoimed noorukite populatsioonis

Kõrvaltoimete teatiste ja piiratud kliiniliste uuringute andmete alusel on kõrvaltoimete eeldatav profiil noorukitel samasugune kui täiskasvanutel.

Östrogeen-progestageen-raviga seotud kõrvaltoimed (vt ka lõik 4.4 ja östrogeenpreparaadi tooteinfot):

- Rinnanäärmevähk, endomeetriumi hüperplaasia, endomeetriumi vähk, munasarjavähk
- Venoosne trombemboolia
- Müokardi infarkt, pärgarterite haigus, isheemiline insult.

4.9 Üleannustamine

Andmed üleannustamise kohta inimesel on piiratud. Pärast suukaudset manustamist oli düdrogesteron hästi talutatav (täna on maksimaalne ööpäevane annus inimesel olnud 360 mg). Spetsiifiline antidoot puudub ja üleannustamise ravi peab olema sümptomaatiline. Antud informatsioon üleannustamise kohta kehtib ka lastele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Sughormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, ATC-kood: G03DB01

Düdrogesteron on suu kaudu manustatav progestageen, mis tagab endomeetriumi limaskestast täieliku sekretsiooni östrogeeni toime all olevas emakas, pakkudes seega kaitset östrogeenidest tingitud endomeetriumi hüperplaasia ja/või kartsinogeneesi suurenenud riski eest. See on näidustatud kõikide endogeense progesteroni puudulikkuse juhtude korral. Düdrogesteronil puudub östrogeenne, androgeenne, termogeenne, anaboolne ja kortikoidne toime.

Noorukite populatsioon

Piiratud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et düsmenorröa, premenstruaalse sündroomi, emaka düsfunktsionaalse verejooksu ja ebaregulaarse tsükli ravis alla 18-aastaste patsientide populatsioonis on düdrogesteroni efektiivsus võrreldav täiskasvanute populatsiooniga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pärast suukaudset manustamist imendub düdrogesteron kiiresti T_{max} -ga vahemikus 0,5...2,5 tundi. Düdrogesterooni absoluutne biosaadavus (suukaudne annus 20 mg versus intravenoosse infusiooni annus 7,8 mg) on 28%.

Järgnevas tabelis on esitatud düdrogesterooni (D) ja 20 α -dihüdrodüdrogesterooni (DHD) farmakokineetilised omadused pärast 10 mg düdrogesterooni üksikannuse manustamist:

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

Jaotumine:

Pärast intravenooset manustamist on düdrogesterooni jaotusruumala tasakaaluseisundis ligikaudu 1400 l. Rohkem kui 90% düdrogesteroonist ja DHD-st seondub plasmavalkudele.

Metabolism:

Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse düdrogesteron kiiresti DHD-ks. Peamise aktiivse metaboliidi maksimaalne tase saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast annustamist. DHD tase plasmas on oluliselt kõrgem võrreldes eelühendiga. DHD ja düdrogesterooni AUC ja C_{max} suhted on vastavalt 40 ja 25. Düdrogesterooni ja DHD keskmised poolväärtusajad kõiguvad vastavalt vahemikes 5...7 ja 14...17 tundi. Kõikide metaboliitide ühine iseloomulik omadus on eelühendi 4,6-dieen-3-oon konfiguratsiooni säilimine ja 17 α -hüdroksüülsatsiooni puudumine. See seletab düdrogesterooni östrogene ja androgeense toime puudumist.

Eliminatsioon:

Pärast märgistatud düdrogesterooni suukaudset manustamist eritub keskmiselt 63% annusest uriiniga. Plasma kogukliirens on 6,4 l/min.

Täielik eritumine toimub 72 h jooksul. DHD esineb uriinis peamiselt glükuroonhappe konjugaadina.

Seosed aja ja annusega

Üksik- ja korduvate annuste farmakokineetika on lineaarne suukaudse annuse vahemikus 2,5...10 mg. Üksik- ja korduvate annuste kineetika võrdlemisel selgus, et düdrogesterooni ja DHD farmakokineetika ei muutu korduval annustamisel. Tasakaaluseisund saavutatakse 3-päevase ravi järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksik- ja korduva annuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali konventsionaalsete uuringute mittekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel on täheldatud suurenenud nibude esinemissageduse tõusu (11. kuni 19. elupäeval) ja isastel järeltulijatel hüpospaadiat, mis tekkisid suurte annuste juures, mis ei ole võrreldavad inimese annustega. Hüpospaadia tegelikku riski inimesel ei ole võimalik määrata loomkatsetes, kuna esinevad suured liikidevahelised erinevused rottide ja inimeste metabolismis (vt lõik 4.6).

Loomkatsetest pärinevad piiratud ohutusalsed andmed viitavad poegimise pikenemisele, mis on seotud düdrogesterooni progestogeense toimega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, maisitärklis, veevaba kolloidne räni, magneesiumstearaat

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 400, titaandioksiid (E 171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend, mis koosneb alumiinium-fooliumist ja PVC kilest ja katmata või kaetud PVDC-ga. Pakendis 20 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

118495

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

19.10.2001/13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015