

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUFASTON 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene

Principio attivo: 10 mg di didrogesterone.

Eccipienti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film di colore bianco, rotonda, biconvessa, con linea di frattura, con impresso '155' su un lato da entrambe le parti della linea di frattura (dimensione 7 mm).

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura delle compresse per favorire la deglutizione e non per dividerle in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia ormonale sostitutiva

Per bilanciare gli effetti degli estrogeni sull'endometrio in donne con utero intatto sottoposte a terapia ormonale sostitutiva per i sintomi da carenza estrogenica inclusi quelli conseguenti a menopausa fisiologica o chirurgica.

Insufficienza di progesterone

Trattamento dei casi di insufficienza di progesterone che si possono verificare in:

- Minaccia d'aborto e aborto abituale
- Infertilità dovuta ad insufficienza del corpo luteo
- Dismenorrea
- Endometriosi
- Cicli irregolari
- Amenorrea secondaria
- Menometrorragie funzionali

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia, lo schema di trattamento e la durata del trattamento possono essere adattati in base alla gravità della disfunzione e alla risposta clinica.

Terapia ormonale sostitutiva

- Terapia continuativa sequenziale: l'estrogeno è somministrato in modo continuativo e una compressa da 10 mg di didrogesterone è aggiunta negli ultimi

- 14 giorni di ogni ciclo da 28 giorni, in modo sequenziale.
- Terapia ciclica: quando l'estrogeno è somministrato ciclicamente con un intervallo libero dal trattamento, generalmente 21 giorni di trattamento e 7 di interruzione. Una compressa da 10 mg di diidrogesterone è aggiunta negli ultimi 12-14 giorni della terapia estrogenica.
- In base alla risposta clinica, la dose può successivamente essere aumentata a 20 mg di diidrogesterone al giorno.

Minaccia d'aborto: si può somministrare una dose iniziale fino a 40 mg di diidrogesterone, seguita da 20 o 30 mg al giorno fino alla remissione dei sintomi.

Aborto abituale: 10 mg di diidrogesterone due volte al giorno fino alla dodicesima settimana di gravidanza.

Infertilità da insufficienza del corpo luteo: 10 o 20 mg di diidrogesterone al giorno a partire dalla seconda metà del ciclo mestruale fino al primo giorno del ciclo successivo. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno tre cicli consecutivi.

Dismenorrea: 10 o 20 mg di diidrogesterone al giorno dal 5° al 25° giorno del ciclo mestruale.

Endometriosi: da 10 a 30 mg di diidrogesterone al giorno dal 5° al 25° giorno del ciclo o in modo continuativo.

Cicli irregolari: 10 o 20 mg di diidrogesterone al giorno a partire dalla seconda metà del ciclo mestruale fino al primo giorno del ciclo successivo. Il giorno di inizio ed il numero di giorni di trattamento dipenderanno dalla lunghezza individuale del ciclo.

Amenorrea secondaria: 10 o 20 mg di diidrogesterone al giorno, da somministrare quotidianamente per 14 giorni durante la seconda metà del ciclo mestruale teorico per produrre un'ottimale trasformazione secretoria dell'endometrio che è stato adeguatamente stimolato con estrogeni endogeni o esogeni.

Menometrorragie funzionali: quando si inizia il trattamento per arrestare un episodio di sanguinamento, si devono somministrare 20 o 30 mg di diidrogesterone al giorno fino a 10 giorni.

Per un trattamento continuo, si devono somministrare 10 o 20 mg di diidrogesterone al giorno durante la seconda metà del ciclo mestruale. Il giorno di inizio ed il numero di giorni di trattamento dipenderanno dalla lunghezza individuale del ciclo.

Il sanguinamento da sospensione si verifica se l'endometrio è stato adeguatamente stimolato dagli estrogeni endogeni o esogeni.

Non c'è un uso rilevante di diidrogesterone prima del menarca. La sicurezza e l'efficacia del diidrogesterone nelle adolescenti di 12-18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta una raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Per la somministrazione delle dosi più alte le compresse devono essere assunte uniformemente distribuite durante la giornata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Cancro mammario accertato, pregresso o sospetto
- - Neoplasie progestinico-dipendenti accertate o sospette. Sanguinamenti genitali di origine non accertata
- Iperplasia endometriale non trattata
- Tromboembolismo venoso pregresso o in atto (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Malattie trombofiliche accertate (per es. carenza di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4)
- Malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (es. angina pectoris, infarto del miocardio)
- Epatopatia acuta o storia di epatopatia, finché gli esami di funzionalità epatica non siano tornati nella norma
- Porfiria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento di sanguinamenti anomali con didrogesterone, l'eziologia del sanguinamento deve essere chiarita. Emorragie intermestruali o sanguinamenti lievi possono verificarsi durante i primi mesi di trattamento. Se le emorragie intermestruali o i sanguinamenti lievi compaiono dopo un periodo di trattamento o continuano dopo che la terapia è stata interrotta, il motivo deve essere investigato e può essere inclusa la biopsia endometriale per escludere una neoplasia dell'endometrio.

Condizioni che richiedono una supervisione

Se una delle condizioni sottoelencate è presente, si è verificata in passato e/o si è aggravata durante la gravidanza o durante precedenti trattamenti ormonali, la paziente deve essere accuratamente controllata. Va presa in considerazione la possibilità che tali condizioni possano ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con didrogesterone e che la terapia debba essere interrotta.

- porfiria
- depressione
- alterazioni della funzionalità epatica causate da patologie acute o croniche del fegato

Altre condizioni

Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Le seguenti avvertenze e precauzioni si applicano all'uso del didrogesterone in combinazione con gli estrogeni per la terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Vedere anche le avvertenze e le precauzioni riportate per i prodotti a base di estrogeni.

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, la TOS deve essere iniziata solo in presenza di sintomi che influiscano negativamente sulla qualità di vita. Si deve comunque effettuare periodicamente, almeno ogni anno, una accurata valutazione dei rischi e dei benefici e la TOS deve proseguire solo nel caso in cui i benefici superino i rischi.

Le evidenze di rischi associati alla TOS per il trattamento della menopausa precoce sono limitati. Tuttavia, dato il basso livello di rischio assoluto nelle donne giovani, il rapporto beneficio/rischio per queste donne potrebbe essere più favorevole che nelle donne più anziane.

Visite mediche/controlli

Prima di iniziare o ricominciare una TOS è opportuno disporre di una anamnesi personale e familiare completa. Su tale base sarà condotto l'esame fisico (compreso quello pelvico e del seno) e la valutazione delle controindicazioni e delle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento si consigliano controlli periodici con frequenza e caratteristiche adattate alle esigenze individuali della donna. Le pazienti devono essere avvertite di riferire al proprio medico o al personale sanitario modificazioni avvertite nel seno (vedi sotto "Cancro mammario"). Indagini, incluse appropriate metodiche di imaging, come la mammografia, devono essere condotte in accordo con i programmi di controllo attualmente in uso, modificati in rapporto alle necessità cliniche individuali.

Condizioni che richiedono un particolare controllo

Nel caso in cui una delle seguenti condizioni sia presente, o sia stata presente in passato e/o sia stata aggravata dalla gravidanza o da un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere tenuta sotto stretto controllo medico. Si tenga in considerazione che queste condizioni possono ripresentarsi od aggravarsi, durante il trattamento con Dufaston:

- Leiomiomi (fibromi uterini) o endometriosi
- Fattori di rischio per malattie tromboemboliche (vedere di seguito)
- Fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti (es. eredità di primo grado per carcinoma mammario)
- Ipertensione
- Epatopatie (es. adenoma epatico)
- Diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare
- Colelitiasi
- Eemicrania o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistemico
- Storia d'iperplasia endometriale (vedere di seguito)
- Epilessia
- Asma bronchiale

- Otosclerosi

Situazioni che richiedono un'immediata sospensione del trattamento:

Il trattamento deve essere immediatamente sospeso nel caso venga evidenziata l'esistenza di una controindicazione e nei seguenti casi:

- Ittero o deterioramento della funzione epatica
- Aumento significativo della pressione arteriosa
- Insorgenza di cefalea di tipo emicranico
- Gravidanza

Iperplasia e carcinoma endometriale

Il rischio di iperplasia e carcinoma endometriale aumenta quando gli estrogeni sono somministrati da soli per periodi prolungati in donne con utero intatto. L'aumento osservato del rischio di cancro endometriale tra le utilizzatrici di soli estrogeni è di 2-12 volte superiore rispetto a quello delle non utilizzatrici, in funzione della durata del trattamento e della dose di estrogeni (vedere paragrafo 4.8). Dopo l'interruzione del trattamento il rischio può permanere elevato per almeno 10 anni.

L'aggiunta di un progestinico, come il didrogesterone, somministrato per almeno 12 giorni di ogni ciclo mensile da 28 giorni, o la terapia estro-progestinica combinata continua in donne non isterectomizzate può prevenire l'eccesso di rischio associato alla TOS con soli estrogeni.

Cancro mammario

Nelle donne che assumono una TOS con estro-progestinici combinati, e forse anche con soli estrogeni, le evidenze complessive suggeriscono un aumento del rischio di cancro al seno che è dipendente dalla durata della somministrazione della TOS.

Terapia estro-progestinica combinata: uno studio randomizzato, controllato verso placebo, "Women's Health Initiative study" (WHI), e studi epidemiologici, concordano nel riportare in donne in trattamento con estro-progestinici combinati per la TOS un aumentato rischio di diagnosi di cancro mammario che diventa evidente dopo circa 3 anni.

L'eccesso di rischio compare entro qualche anno dall'inizio del trattamento, ma ritorna al valore iniziale entro qualche anno (al massimo 5) dopo la sospensione del trattamento.

La TOS, ed in particolare la terapia combinata con estro-progestinici, aumenta la densità mammografica che può influenzare negativamente la diagnosi radiologica del cancro al seno.

Cancro ovarico

Il cancro all'ovaio è molto più raro del cancro al seno. L'utilizzo a lungo termine (almeno 5-10 anni) di TOS a base di soli estrogeni è stato associato a un lieve aumento del rischio di cancro all'ovaio (vedere paragrafo 4.8). Alcuni studi, compreso il WHI, suggeriscono che l'uso a lungo termine della TOS combinata possa determinare un rischio simile o leggermente ridotto (vedere paragrafo 4.8).

Tromboembolismo venoso

La TOS è associata ad un rischio aumentato di 1.3 - 3 volte di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), ad es. trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

La possibilità che si verifichi tale evento è più alta nel primo anno di TOS che non successivamente (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti notoriamente affette da trombofilia hanno un aumentato rischio di TEV. La TOS può aumentare ulteriormente questo rischio. L'utilizzo della TOS in queste pazienti è quindi controindicato.

I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV includono l'uso di estrogeni, l'età avanzata, la chirurgia maggiore, l'immobilizzazione prolungata, l'obesità (indice di massa corporea $>30 \text{ kg/m}^2$), la gravidanza/periodo post parto, il lupus eritematoso sistemico (LES) e il cancro. Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come in tutte le pazienti in condizioni post-operatorie, deve essere data un'attenzione scrupolosa alle misure di profilassi per prevenire la TEV post-chirurgica. Se è prevista l'immobilizzazione prolungata dopo un intervento di chirurgia elettiva, si raccomanda la sospensione temporanea della TOS per un periodo di 4-6 settimane prima dell'intervento. Il trattamento potrà riprendere solo dopo la completa mobilizzazione della paziente.

Alle donne senza una storia personale di TEV ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in età giovanile, può essere proposto uno screening, dopo attenta valutazione dei suoi limiti (solo una parte dei difetti trombofilici sono individuati nello screening). Se si è identificato un difetto trombofilico che segrega con la trombosi nei membri della famiglia o se il difetto è "grave" (es. deficit di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti) la TOS è controindicata.

Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio nell'utilizzo della TOS.

Se la TEV si verifica dopo l'inizio della terapia, il farmaco deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvertite di contattare immediatamente il loro medico se avvertono sintomi potenziali di tromboembolia (es. edema dolorante ad una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Coronaropatia (CAD)

Non vi è evidenza, in base a studi clinici controllati randomizzati, di protezione dall'infarto miocardico in donne con o senza CAD che hanno assunto la TOS con estro-progestinici o con soli estrogeni.

Terapia combinata estro-progestinica: il rischio relativo di CAD durante l'utilizzo della TOS estro-progestinica è lievemente aumentato. Poiché il rischio di base assoluto è fortemente dipendente dall'età, il numero di casi aggiuntivi di CAD dovuto all'uso degli estro-progestinici è molto basso nelle donne sane vicine alla menopausa, ma aumenta nell'età più avanzata.

Ictus ischemico

La terapia combinata estro-progestinica e la terapia con soli estrogeni sono associate ad un aumento fino a 1.5 volte del rischio di ictus ischemico. Il rischio relativo non si modifica con l'età o con il tempo dalla menopausa. Tuttavia poiché il rischio di ictus è fortemente età dipendente, il rischio aggiuntivo di ictus nelle donne che usano la TOS aumenterà con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e, pertanto, pazienti con disfunzione renale o cardiaca devono essere tenute sotto stretto controllo medico. Pazienti con insufficienza renale terminale devono essere strettamente osservate.

Donne con preesistente ipertrigliceridemia devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o ormonale, poiché rari casi di pancreatite conseguente ad un notevole aumento dei trigliceridi plasmatici sono stati riportati in donne con preesistente ipertrigliceridemia sottoposte a terapia estrogenica.

Gli estrogeni aumentano i livelli di TBG, la globulina legante l'ormone tiroideo con conseguente aumento dei livelli dell'ormone tiroideo totale circolante, misurato da PBI (iodio legato alle proteine), T4 (metodo su colonna o RIA) o T3 (metodo RIA). La captazione di T3 è ridotta, a riflettere l'aumento di TBG. Le frazioni libere di T4 e T3 non sono modificate. Altre proteine leganti come la corticoglobulina (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) possono essere aumentate, e determinare un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le frazioni ormonali libere o biologicamente attive sono immutate. Altre proteine plasmatiche possono essere aumentate (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).

L'uso della TOS non migliora la funzione cognitiva. E' stato osservato un aumento del rischio di probabile demenza in donne che iniziano ad usare la TOS combinata o a base di soli estrogeni in maniera continuativa dopo i 65 anni di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati *in vitro* indicano che il didrogesterone e il suo principale metabolita 20 alfa-didro-didrogesterone (DHD) possono essere metabolizzati dagli isoenzimi 3A4 e 2C19 del citocromo P450. Conseguentemente, il metabolismo del didrogesterone può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze conosciute come induttori di questi isoenzimi quali gli anticonvulsivanti (es. fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), antifettivi (rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) e preparati a base di erbe contenenti ad esempio l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), radice di valeriana, salvia o ginkgo biloba.

Il ritonavir e il nelfinavir, sebbene conosciuti come potenti inibitori degli enzimi del citocromo, al contrario, quando somministrati insieme agli ormoni steroidei, mostrano proprietà di induttori enzimatici.

Dal punto di vista clinico, un aumentato metabolismo del didrogesterone può portare ad una riduzione del suo effetto.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il didrogesterone e il DHD alle concentrazioni raggiunte per l'uso clinico non inibiscono o stimolano gli enzimi CYP coinvolti nella metabolizzazione dei farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Si stima che oltre 10 milioni di donne incinte siano state trattate con il didrogesterone.

Ad oggi non si hanno indicazioni di effetti dannosi del didrogesterone durante la gravidanza.

E' stato riportato in letteratura che alcuni progestinici sono associati a un aumentato rischio di ipospadia. Tuttavia, per la presenza di fattori confondenti durante la gravidanza, non si sono raggiunte conclusioni definitive sul ruolo dei progestinici nell'ipospadia.

Studi clinici su un limitato numero di donne trattate con didrogesterone nelle prime fasi della gravidanza non hanno mostrato alcun aumento di rischio. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici.

Gli effetti osservati negli studi animali embrio-fetali e di sviluppo post-natale sono risultati in linea con il profilo farmacologico. Effetti negativi si sono osservati solo ad esposizioni considerevolmente superiori alla massima dose umana, ad indicare una limitata rilevanza nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3).

Il didrogesterone può essere utilizzato in gravidanza, se chiaramente indicato.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di didrogesterone nel latte materno. L'esperienza con altri progestinici indica che i progestinici ed i metaboliti passano nel latte materno in piccola quantità. Non è noto se vi è un rischio per il neonato. Comunque, il didrogesterone non deve essere impiegato durante l'allattamento.

Fertilità

Non vi è evidenza che il didrogesterone utilizzato al dosaggio terapeutico diminuisca la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il didrogesterone altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Raramente il didrogesterone può causare leggera sonnolenza e/o capogiro, specialmente entro le prime ore dalla somministrazione. Di conseguenza, si deve fare attenzione quando si guida o si fa uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate dai pazienti trattati con didrogesterone negli studi clinici per indicazioni che non

prevedono l'uso concomitante di estrogeni sono emicrania/cefalea, nausea, disturbi mestruali e dolore/tensione mammaria.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con la frequenza indicata di seguito durante studi clinici con didrogesterone (n=3483) in indicazioni che non prevedevano l'uso concomitante di estrogeni o da segnalazioni spontanee:

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Comune >1/100, < 1/10	Non comune >1/1.000, < 1/100	Raro > 1/10.000, < 1/1.000
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Aumento della dimensione dei tumori progestinico dipendenti (es. meningioma) *
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia emolitica*
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Emicrania/ cefalea	Capogiro	Sonnolenza
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	
Patologie epatobiliari		Anomalie nella funzionalità epatica (con ittero, astenia o malessere, e dolore addominale)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatiti allergiche (ad es. rash, prurito, orticaria)	Angioedema
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi mestruali (inclusa metrorraggia, menorragia, oligo/amenorrea, dismenorrea e mestruazioni irregolari) Dolore/tensione mammaria		Tumefazione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema
Esami diagnostici		Aumento di peso	

* Effetto indesiderato da segnalazione spontanea, che non è mai stato osservato in studi clinici, al quale è stata attribuita la frequenza "raro" sulla base del fatto che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% non è maggiore di 3/x dove x = 3483 (numero totale di soggetti osservati negli studi clinici).

Effetti indesiderati nelle adolescenti

Sulla base di segnalazioni spontanee e di dati limitati in studi clinici, è

atteso un profilo di reazioni avverse nelle adolescenti simile a quello delle adulte.

Effetti indesiderati associati ad un trattamento estro-progestinico (vedi anche paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”) e il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto a base di estrogeni:

- Cancro mammario
- Iperplasia e carcinoma endometriale
- Cancro ovarico
- Tromboembolia venosa
- Infarto miocardico, malattia coronarica, ictus ischemico.

4.9 Sovradosaggio

Ci sono pochi dati disponibili relativi al sovradosaggio nell'uomo. Il didrogesterone risulta ben tollerato dopo somministrazione orale (il massimo dosaggio somministrato equivale a 360 mg). Non esistono specifici antidoti e il trattamento deve essere di tipo sintomatico. Queste indicazioni sono applicabili anche in caso di sovradosaggio nei bambini.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali.

Codice ATC: G03DB01

Il didrogesterone è un progestinico (orale) selettivo che appartiene agli steroidi con 21 atomi di carbonio.

Gli effetti progestinici del didrogesterone si esercitano quasi esclusivamente sull'endometrio, la vagina e la mucosa cervicale.

A differenza del progesterone il Dufaston alle posologie raccomandate non blocca l'ovulazione, non deprime la secrezione follicolinica né quella del corpo luteo.

Il didrogesterone e i suoi metaboliti non sono termogenici.

Il didrogesterone non ha attività androgenica (non presenta alcun rischio di mascolinizzazione sul feto femmina e non sono mai stati evidenziati segni di virilizzazione nelle donne trattate), estrogenica, anabolizzante o corticoide.

Nelle donne nel periodo peri e postmenopausale, la terapia sostitutiva con estrogeni porta ad una continua stimolazione dell'endometrio. Il didrogesterone, quando somministrato ciclicamente in un utero precedentemente stimolato da estrogeni, produce una trasformazione secretoria dell'endometrio, proteggendo così l'endometrio dall'aumento di rischio di iperplasia e/o di carcinoma endometriale provocato dagli estrogeni. A differenza dei progestinici con spiccata attività androgenica, il didrogesterone non influenza le concentrazioni plasmatiche di lipidi e lipoproteine, mantenendo inalterati gli effetti positivi indotti dagli estrogeni su tali parametri.

Adolescenti

Limitati dati di studi clinici indicano che il didrogesterone è efficace nell'alleviare i sintomi della dismenorrea, sindrome premestruale, sanguinamento uterino disfunzionale e cicli irregolari nella popolazione di pazienti di età inferiore ai 18 anni analogamente a quanto osservato nella popolazione adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione orale, il didrogesterone è rapidamente assorbito con un T_{max} compreso tra 0,5 e 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di didrogesterone (una dose orale di 20 mg verso 7,8 mg di infusione endovenosa) è del 28%. La tabella seguente fornisce i parametri farmacocinetici del didrogesterone e del 20 alfa-didro-didrogesterone (DHD) dopo somministrazione di una singola dose da 10 mg di didrogesterone:

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

Distribuzione:

Dopo somministrazione endovenosa di didrogesterone il volume di distribuzione allo steady state è di circa 1.400 litri. Il didrogesterone e il DHD sono per oltre il 90% legati alle proteine plasmatiche.

Metabolismo:

Dopo somministrazione orale, il didrogesterone è rapidamente metabolizzato a DHD. I livelli di picco plasmatico del principale metabolita attivo DHD sono raggiunti dopo circa 1,5 ore dalla somministrazione. I livelli plasmatici del DHD sono sostanzialmente più elevati in confronto al componente originale. Il rapporto tra il DHD e il didrogesterone come AUC e C_{max} è rispettivamente nell'ordine di 40 e 25. Le emivite medie terminali del didrogesterone e del DHD variano rispettivamente tra 5 e 7 ore e tra 14 e 7 ore. Una caratteristica comune di tutti i metaboliti individuati è la ritenzione della configurazione 4,6 diene-3-one del componente originale e l'assenza di 17alfa-idrossilazione. Questo spiega la mancanza di attività estrogenica ed androgenica del didrogesterone.

Eliminazione:

Dopo la somministrazione orale di didrogesterone marcato, in media il 63% della dose è eliminata con l'urina. La clearance totale plasmatica è di 6,4 l/min. L'escrezione è completa entro le 72 ore. Il DHD è presente nelle urine principalmente come acido glucuronico coniugato.

Dose in funzione del tempo

I profili farmacocinetici della dose singola e multipla sono lineari per la somministrazione orale di dosi da 2,5 a 10 mg. Il confronto tra la cinetica della dose singola o multipla mostra che la farmacocinetica del didrogesterone e del DHD non cambia nella somministrazione ripetuta. Lo steady state si raggiunge dopo 3 giorni di trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici ottenuti da studi convenzionali di tossicità a dose singola e a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico non rivelano particolari rischi per l'uomo. Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato un'aumentata incidenza di capezzoli prominenti (tra l'11° ed il 19° giorno di età) e di ipospadia nella prole maschile, ad alte dosi non paragonabili all'esposizione umana. Il rischio effettivo di ipospadia nell'uomo non può essere determinato in base a studi su animali per le elevate differenze di specie nel metabolismo tra ratti e uomo. (vedere anche la sezione 4.6).

Dati limitati di sicurezza sull'animale, suggeriscono che il didrogesterone ritarda il parto, effetto in linea con la sua attività progestinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

lattosio, ipromellosa, amido di mais, silice colloidale, magnesio stearato.

Film di rivestimento: Opadry bianco Y-1-7000 [ipromellosa, Macrogol 400, titanio diossido (E171)].

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister costituito da un foglio di alluminio e da un film in PVC, astuccio da 14 o da 42 compresse rivestite con film da 10 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN ITALIA S.R.L.

VIA VITTOR PISANI, 20

20124 - MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse rivestite con film - 14 compresse AIC n. 020008052.

10 mg compresse rivestite con film - 42 compresse. AIC n. 020008049.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27-08-1962

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO