

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Velenta, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg dydrogesteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 105,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała, okrągła (średnica około 7 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana, z oznakowaniem „L1” po jednej stronie tabletki i bez oznakowania po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Niedobory progesteronu:**

- leczenie nieregularnych cykli miesięczkowych
- leczenie bolesnego miesiączkowania
- leczenie endometriozy
- leczenie wtórnego braku miesiączki
- leczenie nieprawidłowych krwawień z macicy
- leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego
- leczenie poronień zagrażających
- leczenie poronień nawykowych
- leczenie bezpłodności związanej z niewydolnością ciała żółtego.

##### **Hormonalna terapia zastępcza**

Dydrogesteron może być stosowany w skojarzeniu z estrogenem u kobiet z zachowaną macicą, z zaburzeniami spowodowanymi naturalną lub wywołaną chirurgicznie menopauzą.

Dydrogesteron równoważy działanie estrogenu na endometrium macicy podczas hormonalnej terapii zastępczej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie, schemat podawania i czas trwania leczenia mogą być dostosowane do ciężkości zaburzenia i odpowiedzi klinicznej.

**Nieregularne cykle:** 10 mg do 20 mg (1 do 2 tabletek) na dobę, rozpoczynając podawanie od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do 1. dnia następnego cyklu miesięczkowego. Dzień rozpoczęcia i liczba dni leczenia będą zależeć od indywidualnej długości cyklu.

**Bolesne miesiączkowanie:** 10 mg lub 20 mg na dobę od 5. do 25. dnia cyklu.

**Endometrioza:** 10 mg do 30 mg na dobę od 5. do 25. dnia cyklu lub w sposób ciągły.

**Nieprawidłowe krwawienie z macicy:** jeśli leczenie jest rozpoczynane w celu zatrzymania krwawienia, należy podawać 20 mg lub 30 mg dydrogesteronu na dobę przez okres do 10 dni.

Przy podawaniu w sposób ciągły, należy stosować 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę w czasie drugiej części cyklu miesięczkowego. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od indywidualnej długości cyklu miesięczkowego każdej pacjentki.

Krwawienie z odstawienia występuje, jeśli wzrost endometrium został wcześniej wystarczająco pobudzony przez endogenne lub egzogenne estrogeny.

**Wtórny brak miesiączki:** należy podawać 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę przez 14 dni drugiej części założonego cyklu miesięczkowego w celu uzyskania optymalnej przemiany wydzielniczej endometrium, wcześniej wystarczająco pobudzonego przez endogenne lub egzogenne estrogeny.

**Zespół napięcia przedmiesiączkowego:** 10 mg dwa razy na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Dzień rozpoczęcia leczenia i ilość dni, w których produkt leczniczy będzie podawany zależą od długości cyklu miesięczkowego pacjentki.

**Poronienie zagrażające:** dawka początkowa do 40 mg w pojedynczej dawce, a następnie 20 mg lub 30 mg na dobę do ustąpienia objawów.

**Poronienie nawykowe:** 10 mg dydrogesteronu dwa razy na dobę do 12 tygodnia ciąży.

**Bezpłodność związana z niewydolnością ciała żółtego:** 10 mg lub 20 mg dydrogesteronu na dobę rozpoczynając od drugiej połowy cyklu miesięczkowego do pierwszego dnia kolejnego cyklu. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej trzy kolejne cykle.

**Hormonalna terapia zastępcza, tj.** w połączeniu z estrogenem u kobiet z zachowaną macicą, z zaburzeniami spowodowanymi naturalną lub wywołaną chirurgicznie menopauzą:

- Terapia ciągła sekwencyjna: estrogen podawany jest w sposób ciągły i dodawana jest jedna tabletkę 10 mg dydrogesteronu na dobę w trakcie ostatnich 14 dni każdego 28-dniowego cyklu, w sposób sekwencyjny.
- Terapia cykliczna: estrogen jest podawany cyklicznie z przerwami w jego podawaniu, zwykle estrogen jest stosowany przez 21 dni po czym następuje 7 dni przerwy w stosowaniu. Jedna tabletkę dydrogesteronu 10 mg na dobę jest stosowana przez ostatnie 12-14 dni leczenia estrogenem.
- W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawka może być zwiększona do 20 mg dydrogesteronu na dobę.

Krwawienie z odstawienia zwykle zaczyna się po zaprzestaniu stosowania dydrogesteronu.

W celu rozpoczęcia i kontynuacji leczenia objawów pomenopauzalnych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

**Dzieci i młodzież**

Nie ma właściwego wskazania do stosowania dydrogesteronu przed pierwszą miesiączką. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dydrogesteronu u młodzieży w wieku 12-18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, jednak nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

W przypadku przyjmowania większych dawek, tabletki należy zażywać w równych dawkach, podzielonych w ciągu dnia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu zależnego od progestagenów (np. oponiak).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej przyczynie.
- Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania estrogenów podczas jednoczesnego stosowania estrogenów z dydrogesteronem.
- Ciężka, ostra choroba wątroby lub zaburzenie metaboliczne barwników żółciowych (zespół Dubin-Johnsona, zespół Rotor) lub występowanie tych chorób w wywiadzie.
- Ostry guz wątroby lub guz wątroby w wywiadzie.
- Zakrzepowe zapalenie żył i choroba zakrzepowo-zatorowa.
- Oponiak lub oponiak w wywiadzie.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia nieprawidłowych krwawień z pochwy dydrogesteronem, należy wyjaśnić ich etiologię. W trakcie pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia międzymiesiączkowe. Jeżeli krwawienia lub plamienia międzymiesiączkowe pojawią się dopiero po pewnym czasie stosowania leczenia lub utrzymują się po przerwaniu leczenia, należy przeprowadzić diagnostykę w celu ustalenia ich przyczyny. Diagnostyka może obejmować wykonanie biopsji endometrium w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium.

#### Powody natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią przeciwwskazania oraz w następujących sytuacjach:

- ból głowy podobny do migreny lub niezwykle silny ból głowy
- ostre zaburzenia widzenia.

#### Stany wymagające obserwacji

Pacjentkę należy dokładnie obserwować, jeśli którykolwiek z wymienionych stanów chorobowych występuje u pacjentki obecnie, występował w przeszłości, uległ nasileniu w czasie ciąży lub podczas wcześniejszego leczenia hormonalnego. Należy wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia dydrogesteronem może dojść do nawrotu lub pogorszenia następujących stanów chorobowych, w przypadku których należy rozważyć przerwanie leczenia. Szczególnie istotne są następujące stany:

- porfiria
- depresja
- nieprawidłowe wartości wyników badań czynnościowych wątroby z powodu ostrej lub przewlekłej choroby wątroby
- żółtaczka cholestatyczna i (lub) świąd.

Ogólnie, wydaje się, że dydrogesteron nie ma żadnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Jednakże, jeśli podczas stosowania dydrogesteronu wystąpi

trwałe, klinicznie istotne nadciśnienie, należy przerwać stosowanie dydrogesteronu i rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego.

W przypadku stosowania większych dawek, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentek z udarem mózgu (również w wywiadzie).

Stany wymagające szczególnego nadzoru

Pacjentkę należy obserwować szczególnie starannie, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie, miał miejsce w przeszłości i (lub) nasilił się w okresie ciąży albo prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Należy pamiętać, że produkt leczniczy Velenta może spowodować ponowne pojawienie się lub nasilenie tych stanów, do których w szczególności należą:

Oponiak

Zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich) w związku ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego dydrogesteron. Należy obserwować zgodnie z praktyką kliniczną, czy u pacjentki nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe oponiaków. Jeśli u pacjentki zostanie zdiagnozowany oponiak, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Velenta (patrz punkt 4.3). Po przerwaniu leczenia obserwowano zmniejszenie się guza.

#### Inne stany

*Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą stosowania dydrogesteronu w skojarzeniu z estrogenem w ramach hormonalnej terapii zastępczej (HTZ):*

Patrz również ostrzeżenia i środki ostrożności w Charakterystyce produktu leczniczego zawierającego estrogen.

W leczeniu objawów związanych z przekwitaniem, HTZ należy rozpocząć jedynie wtedy, gdy objawy te powodują pogorszenie jakości życia. Zawsze należy dokładnie rozważyć ryzyko i spodziewane korzyści związane z leczeniem. Oceny takiej należy dokonywać przynajmniej raz w roku, a HTZ powinna być kontynuowana, tak długo, jak długo korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednakże, ze względu na małe bezwzględne ryzyko u młodszych kobiet, stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentek może być korzystniejszy niż u starszych kobiet.

#### Badanie lekarskie/obserwacja

Przed pierwszym lub ponownym zastosowaniem HTZ należy przeprowadzić dokładny wywiad medyczny dotyczący pacjentki oraz jej rodziny. Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe (w tym narządów miednicy i piersi) w celu zidentyfikowania przeciwwskazań lub stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności. W trakcie leczenia zaleca się przeprowadzanie badań okresowych, których częstość i zakres powinny być dostosowane indywidualnie do stanu pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane, jakie zmiany w obrębie piersi należy zgłosić lekarzowi lub pielęgniarkie (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym odpowiednie badania obrazowe np. mammografia, powinny być wykonywane zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dotyczącymi badań przesiewowych, dostosowanymi do potrzeb klinicznych danej pacjentki.

#### Przerost i nowotwór endometrium

W przypadku długotrwałego stosowania samych estrogenów u kobiet z zachowaną macicą, zwiększa się ryzyko przerostu endometrium i wystąpienia nowotworu endometrium.

U kobiet z zachowaną macicą, cykliczne dodanie progestagenu, takiego jak dydrogesteron, przez co najmniej 12 dni w miesiącu w cyklu 28-dniowym lub leczenie ciągłe połączeniem estrogenu

z progestagenem może zapobiec zwiększeniu ryzyka wystąpienia raka endometrium związanego z HTZ z zastosowaniem samych estrogenów.

#### Rak piersi

Ogólne dane sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem lub HTZ zawierającą sam estrogen, w zależności od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem: Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach.

Wyniki dużej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu leczenia, dodatkowe ryzyko zmniejsza się z czasem, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, szczególnie obejmująca skojarzone stosowanie estrogenów i progestagenów, prowadzi do zwiększenia gęstości obrazów mammograficznych, co może utrudnić wykrywanie raka piersi metodą radiologiczną.

#### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów. Ryzyko uwidacznia się w ciągu 5 lat i stopniowo zmniejsza się po zakończeniu leczenia. Z niektórych innych badań, w tym badania WHI wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

HTZ wiąże się z 1,3-3 krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ŻChZZ jest znacznie większe w czasie pierwszego roku stosowania HTZ niż w latach późniejszych.

U pacjentek ze skłonnością do zakrzepów w wywiadzie, ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest zwiększone, a HTZ może dodatkowo zwiększyć to ryzyko. Dlatego też, HTZ jest przeciwwskazana w tej grupie pacjentek.

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ obejmują: stosowanie estrogenów, podeszły wiek, duże zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciążę, okres połogu, toczень rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i nowotwór złośliwy. Nie ma zgodnego poglądu dotyczącego możliwego wpływu żyłaków na wystąpienie epizodu ŻChZZ.

Tak jak u wszystkich pacjentek po zabiegu operacyjnym, należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. W przypadku przewidywanego długotrwałego unieruchomienia po planowym zabiegu operacyjnym, zaleca się odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed tym zabiegiem. Leczenie można wznowić po powrocie pacjentki do pełnej aktywności ruchowej.

U pacjentek bez ŻChZZ w wywiadzie, u których wystąpiły przypadki zakrzepicy u krewnych w pierwszej linii pokrewieństwa w młodym wieku, można zaproponować badania przesiewowe, po dokładnym przedstawieniu ich ograniczeń (badania przesiewowe wykrywają tylko pewien odsetek zaburzeń zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, jeśli wśród członków najbliższej rodziny

stwierdzono zaburzenie, związane z występowaniem zakrzepicy lub jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobór antytrombiny, białka S, białka C lub kombinacja tych zaburzeń).

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwwzakrzepowe, należy szczególnie dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z HTZ.

W przypadku wystąpienia ŻChZZ po rozpoczęciu HTZ należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego. Należy zalecić pacjentce jak najszybsze skontaktowanie się z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek objawów, mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

#### Choroba niedokrwienna serca

Randomizowane, kontrolowane badania nie potwierdziły ochronnego wpływu stosowania leczenia skojarzonego estrogenem i progestagenem lub wyłącznie estrogenowej HTZ na zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego u kobiet z lub bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca.

Leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem: względne ryzyko choroby niedokrwiennej serca w czasie stosowania HTZ z zastosowaniem estrogenu w skojarzeniu z progestagenem jest nieznacznie zwiększone. Ponieważ wyjściowe, bezwzględne ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest silnie związane z wiekiem, liczba przypadków choroby niedokrwiennej serca, spowodowanej stosowaniem estrogenów z progestagenami jest bardzo mała u zdrowych kobiet w okresie przedmenopauzalnym, ale zwiększa się wraz z wiekiem.

#### Udar niedokrwienny mózgu

Leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem i samym estrogenem jest związane z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub czasem od menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że wyjściowe ryzyko wystąpienia udaru jest ściśle zależne od wieku, ogólne ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ zwiększa się wraz z wiekiem.

#### Substancje pomocnicze:

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane z badań *in vitro* wskazują, że główny szlak metaboliczny prowadzący do powstania głównego czynnego farmakologicznie metabolitu 20-dihydrodydrogesteronu (DHD) jest katalizowany przez aldo-keto reduktazę 1C (AKR 1C) w ludzkim cytozolu. Obok metabolizmu cytozolowego, istnieje metabolizm z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (CYP), zachodzący prawie wyłącznie poprzez CYP3A4. W wyniku przemian powstaje kilka innych metabolitów. Główny czynny metabolit DHD jest substratem do przemian metabolicznych zachodzących poprzez izoenzym CYP3A4.

Z tego powodu, metabolizm dydrogesteronu i DHD może ulec przyspieszeniu podczas jednoczesnego stosowania substancji indukujących aktywność enzymów cytochromu, takich jak: produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina), przeciwwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz) i produkty roślinne, zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), szalwię i miłorząb.

Rytonawir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory enzymów cytochromu, to stosowane jednocześnie z hormonami steroidowymi wykazują właściwości indukujące.

Skutkiem klinicznym zwiększonego metabolizmu dydrogesteronu może być zmniejszenie jego skuteczności.

Badania *in vitro* wykazały, że dydrogesteron i DHD w istotnych klinicznie stężeniach, nie hamują ani nie pobudzają izoenzymów cytochromu, odpowiadających za metabolizm innych produktów leczniczych.

Ponieważ progesteron może wpływać na kontrolę cukrzycy, może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Szacuje się, że na działanie dydrogesteronu w czasie ciąży było ekspozycyjnych ponad 10 milionów kobiet. Dotychczas nie uzyskano żadnych danych, wskazujących na szkodliwy wpływ stosowania dydrogesteronu w okresie ciąży.

Istnieją doniesienia literaturowe wskazujące, że stosowanie niektórych progestagenów zwiększa ryzyko spontanicznego poronienia. Jednakże, z powodu występowania innych czynników występujących w czasie ciąży, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu stosowania progestagenów na występowanie spontanicznego poronienia. Badania kliniczne z udziałem ograniczonej liczby kobiet leczonych dydrogesteronem we wczesnej ciąży, nie wykazały zwiększenia ryzyka spontanicznego poronienia. Dotychczas, nie są dostępne żadne inne dane epidemiologiczne na ten temat.

Wyniki nieklinicznych badań dotyczących rozwoju zarodka i płodu i rozwoju pourodzeniowego są zgodne z profilem farmakologicznym dydrogesteronu. Działania niepożądane wystąpiły tylko w przypadku dawek znacznie przekraczających maksymalne dawki stosowane u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniu klinicznym (patrz punkt 5.3).

Dydrogesteron może być przepisywany kobietom w czasie ciąży, jeżeli występują wskazania do stosowania.

##### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania dydrogesteronu do mleka kobiet karmiących piersią. Badania dotyczące innych progestagenów wykazują, że progestageny i ich metabolity przenikają w niewielkiej ilości do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo czy istnieje jakiejkolwiek ryzyko dla dziecka. Dlatego, dydrogesteronu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Brak dowodów świadczących, że dydrogesteron stosowany w dawkach leczniczych zmniejsza płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Dydrogesteron wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Dydrogesteron może rzadko powodować niewielką senność i (lub) zawroty głowy, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku godzin po zastosowaniu. Dlatego też, należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentek przyjmujących dydrogesteron w czasie badań klinicznych we wskazaniach do stosowania bez estrogenu to: migrena, bóle głowy, nudności, zaburzenia miesiączkowania, bolesność i (lub) tkliwość piersi.

W czasie badań klinicznych z zastosowaniem dydrogesteronu (n=3483) we wskazaniach do stosowania bez estrogenu oraz ze zgłoszeń spontanicznych zaobserwowano następujące działania niepożądane z częstością podaną poniżej:

| <b>Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA</b>                    | <b>Często<br/>(≥1/100 do &lt;1/10)</b>                                                                                                                                                                        | <b>Niezbyt często<br/>(≥1/1000 do &lt;1/100)</b>                                                | <b>Rzadko<br/>(≥1/10 000 do &lt;1/1000)</b>                                |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                 | Zwiększenie wielkości nowotworów zależnych od progestagenów (np. oponiak)* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                 | Niedokrwistość hemolityczna*                                               |
| Zaburzenia psychiczne                                                |                                                                                                                                                                                                               | Obniżony nastrój                                                                                |                                                                            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                 | Reakcje nadwrażliwości                                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | Migrena, bóle głowy                                                                                                                                                                                           | Zawroty głowy                                                                                   | Senność                                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                           | Nudności                                                                                                                                                                                                      | Wymioty                                                                                         |                                                                            |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 |                                                                                                                                                                                                               | Zaburzenia czynności wątroby (z osłabieniem lub złym samopoczuciem, żółtaczką i bólami brzucha) |                                                                            |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 |                                                                                                                                                                                                               | Alergiczne reakcje skórne (np. wysypka, świąd, pokrzywka)                                       | Obrzęk naczynioruchowy*                                                    |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | Zaburzenia miesiączkowania (w tym: krwotok masyjny, obfite krwawienie miesiączkowe, skąpe miesiączki, brak miesiączki, bolesne miesiączkowanie, nieregularne miesiączki)<br>Bolesność i (lub) tkliwość piersi |                                                                                                 | Obrzęk piersi                                                              |



|                                             |  |                        |         |
|---------------------------------------------|--|------------------------|---------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |  |                        | Obrzęki |
| Badania diagnostyczne                       |  | Zwiększenie masy ciała |         |

\* Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, których nie obserwowano w trakcie badań klinicznych, zostały zakwalifikowane do częstości „rzadko”, ponieważ oszacowana częstość ich występowania była mniejsza od górnej granicy 95% przedziału ufności, który wynosił 3/x, gdzie x=3483 (całkowita liczba pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych).

#### Działania niepożądane w populacji młodzieży

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych i ograniczonych danych z badań klinicznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa u młodzieży będzie podobny do obserwowanego u dorosłych.

#### Działania niepożądane związane z leczeniem skojarzonym estrogenem i progestagenem (patrz także punkt 4.4 i Charakterystyka produktu leczniczego zawierającego estrogen):

- Rak piersi, przerost endometrium, rak endometrium, rak jajnika
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)
- Zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny mózgu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania tego produktu leczniczego u ludzi. Dydrogesteron był dobrze tolerowany po podaniu doustnym (maksymalna dawka dobową, która została dotychczas przyjęta przez człowieka wynosi 360 mg). Nie istnieją swoiste odtrutki, a leczenie jest objawowe. Informacja ta dotyczy również przedawkowania u dzieci.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE.**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: układ moczowo-płciowy i hormony płciowe i modulatory układu płciowego, pochodne pregnadienu, dydrogesteron, kod ATC: G03DB01

Dydrogesteron jest doustnym, czynnym progestagenem, który powoduje przejście endometrium aktywowanego działaniem estrogenów do fazy wydzielniczej. Dzięki czemu chroni przed zwiększonym ryzykiem przerostu endometrium i (lub) raka endometrium związanego z działaniem estrogenów. Dydrogesteron nie wywiera działania estrogenowego, androgenowego, termogennego, anabolicznego i kortykosteroidowego.

#### Populacja młodzieży

Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że w populacji pacjentek w wieku < 18 lat dydrogesteron jest równie skuteczny jak u dorosłych w łagodzeniu objawów bolesnego miesiączkowania, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, nieprawidłowych krwawień z macicy i nieregularnych cykli miesiączkowych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym dydrogesteron ulega szybkiemu wchłanianiu.  $T_{max}$  wynosi między 0,5 i 2,5 godziny. Całkowita biodostępność dydrogesteronu (podanie doustne 20 mg vs podanie dożylnie 7,8 mg) wynosi 28%.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości farmakokinetyczne dla dydrogesteronu (D) i 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) po podaniu pojedynczej dawki 10 mg:

|                       | D   | DHD   |
|-----------------------|-----|-------|
| $C_{max}$ (ng/mL)     | 2,1 | 53,0  |
| $AUC_{inf}$ (ng.h/mL) | 7,7 | 322,0 |

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dydrogesteronu objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 1400 L. Dydrogesteron i DHD wiążą się z białkami osocza w ponad 90%.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym, dydrogesteron jest szybko metabolizowany do DHD. Najwyższe stężenie głównego czynnego metabolitu 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesteronu (DHD) występuje po około 1,5 godziny po przyjęciu produktu leczniczego. Stężenie DHD w osoczu jest znacznie większe niż dydrogesteronu. Stosunek  $AUC$  i  $C_{max}$  DHD do  $AUC$  i  $C_{max}$  dydrogesteronu wynosi odpowiednio 40 i 25. Średni okres półtrwania dydrogesteronu i DHD wynosi odpowiednio: od 5 do 7 oraz od 14 do 17 godzin. Wspólną cechą wszystkich metabolitów jest zachowanie konfiguracji 4,6-dien-3-on i brak 17 $\alpha$ -hydroksylacji. Dzięki temu dydrogesteron nie wykazuje aktywności estrogenowej i androgenowej.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym znakowanego dydrogesteronu, średnio 63% dawki jest wydalane z moczem. Całkowity klirens osoczowy wynosi 6,4 L/min.

W ciągu 72 godzin produkt leczniczy zostaje wydany całkowicie. W moczu DHD jest obecny głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym.

### Liniowość lub nielinowość

Farmakokinetyka po podaniu doustnym dawki pojedynczej i wielokrotnej w zakresie od 2,5 mg do 10 mg jest liniowa. Porównanie kinetyki po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej wykazało, że farmakokinetyka dydrogesteronu i DHD nie zmienia się w wyniku wielokrotnego podawania produktu leczniczego. Stan stacjonarny został osiągnięty po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane uzyskane ze standardowych badań przedklinicznych dotyczących toksyczności dawki pojedynczej i wielokrotnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród u szczurów wykazały zwiększenie częstości występowania powiększonych brodawek sutkowych (pomiędzy 11. a 19. dniem życia) i spodziectwa u potomstwa płci męskiej po podaniu dawek znacznie większych niż dawki stosowane u ludzi. Obecnie nie jest możliwe określenie ryzyka występowania spodziectwa u ludzi na podstawie badań na zwierzętach z powodu dużych różnic w metabolizmie u szczurów i ludzi (patrz punkt 4.6).

Ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczących bezpieczeństwa sugerują, że dydrogesteron wydłuża akcję porodową, co jest zgodne z danymi dotyczącymi jego działania progestagennego.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że dydrogesteron może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Lek Velenta jest pakowany w blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Zawartość opakowania: 10, 20, 28, 56 i 84 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzone do obrotu.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Exeltis Poland Sp. z o. o.

ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 29423

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2025 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**