

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Duphaston 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de dydrogestérone.
Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 111,0 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé sécable blanc, rond et biconvexe, portant d'un côté l'inscription '155' des deux côtés de la ligne de sécabilité (taille 7 mm et 144 mg).

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carences en progestérone

Traitement de carences en progestérone comme :

- La dysménorrhée ;
- L'endométriose ;
- Les aménorrhées secondaires ;
- Les cycles irréguliers (suite à une insuffisance lutéale) ;
- Les hémorragies utérines dysfonctionnelles ;
- Le syndrome prémenstruel ;
- Les fausses couches à répétition, la menace de fausse couche (cette utilisation n'est pas recommandée sauf si une carence en progestérone est prouvée) ;
- L'infertilité due à une insuffisance du corps jaune ;
- Tous les cas où une insuffisance en progestérone existe ou est soupçonnée.

Thérapie hormonale de substitution (THS)

Chez les femmes ayant un utérus intact et présentant des troubles associés à une ménopause naturelle ou post-chirurgicale : pour neutraliser les effets œstrogéniques non compensés sur l'endomètre, lors d'une thérapie hormonale de substitution.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie, le schéma de traitement et la durée du traitement peuvent être adaptés à la sévérité du dysfonctionnement et à la réponse clinique.

Dysménorrhée	10 mg, deux fois par jour, du jour 5 au jour 25 du cycle.
Endométriose	10 mg, deux ou trois fois par jour, en continu ou du jour 5 au jour 25 du cycle.
Hémorragies dysfonctionnelles (pour arrêter les hémorragies) :	10 mg, deux fois par jour, pendant cinq à sept jours.
Hémorragies dysfonctionnelles (prévention des hémorragies)	10 mg, deux fois par jour du jour 11 au jour 25 du cycle.
Une hémorragie de privation survient si l'endomètre a été stimulé de façon adéquate soit par des œstrogènes endogènes soit par des œstrogènes exogènes.	
Aménorrhée secondaire	Un œstrogène une fois par jour, du jour 1 au jour 25 du cycle, associé à 10 mg de dydrogestérone, deux fois par jour, du jour 11 au jour 25 du cycle.
Syndrome prémenstruel	10 mg, deux fois par jour, du jour 11 au jour 25 du cycle.
Irrégularités menstruelles	10 mg, deux fois par jour, du jour 11 au jour 25 du cycle.
Menace de fausse couche	40 mg d'emblée, puis 10 mg toutes les 8 heures, jusqu'à la rémission des symptômes.
Fausse couches à répétition	10 mg, deux fois par jour, jusqu'à la douzième semaine de la grossesse.
Infertilité due à une insuffisance du corps jaune	10 mg par jour du jour 14 au jour 25 du cycle. Il faut maintenir le traitement pendant au moins six cycles consécutifs. Il est également conseillé de poursuivre le traitement pendant les premiers mois de la grossesse, comme décrit dans le paragraphe « Fausse couches à répétition ».

Thérapie hormonale de substitution (THS) :

- Thérapie séquentielle continue : une thérapie œstrogénique est dosée en continu et un comprimé de 10 mg de dydrogestérone est rajouté de manière séquentielle une fois par jour pendant les derniers 14 jours de chaque cycle de 28 jours.
- Thérapie cyclique : si une thérapie œstrogénique est dosée de manière cyclique avec un intervalle sans traitement, le plus souvent 21 jours avec et 7 jours sans, on rajoute un comprimé de 10 mg de dydrogestérone par jour pendant les 12 à 14 derniers jours de la thérapie œstrogénique.
- Si les biopsies endométriales ou l'échographie devaient révéler une réponse inadéquate aux progestatifs, il faut prescrire une dose journalière de 20 mg de dydrogestérone.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dydrogestérone chez les adolescents de 12-18 ans n'a pas été établie.

Les données actuellement disponibles sont reprises dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'utilisation de dydrogestérone avant la ménarche n'est pas indiquée.

Mode d'administration :

Voie orale.

Pour l'administration de dosages plus élevés, la prise des comprimés doit être réalisée sur la journée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diagnostic établi ou suspicion de néoplasmes dépendant des progestatifs (ex. méningiome).
- Saignement vaginal dont l'origine n'est pas diagnostiqué.
- Contre-indications à l'utilisation d'œstrogènes doivent être prises en compte lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dydrogestérone.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Lors de la présence de saignements anormaux, l'étiologie de ceux-ci doit être clarifiée avant de commencer un traitement avec la dydrogestérone.

Au cours des premiers mois de traitement, des hémorragies secondaires à l'œstrogénothérapie et des saignements inter-menstruels peuvent parfois survenir. Lorsque ces symptômes surviennent après une période de traitement plus long, ou qu'ils persistent après l'arrêt de la thérapie, il faut effectuer des examens complémentaires, afin d'en découvrir la raison. Ces examens peuvent inclure une biopsie endométriale, permettant d'exclure une malignité endométriale.

Affections nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes est présente, est déjà survenue dans le passé et/ou s'est aggravée au cours de la grossesse ou d'un traitement hormonal antérieur, la patiente doit être étroitement surveillée. Il faut tenir compte de la possibilité de récurrence ou d'aggravation de ces affections au cours d'un traitement par dydrogestérone en particulier. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de:

- Porphyrie ;
- Dépression ;
- Anomalie de la fonction hépatique provoquée par une pathologie aiguë ou chronique du foie.

Les avertissements et précautions suivantes doivent être pris en compte lorsque dydrogestérone est associé à un œstrogène dans le cadre d'une thérapie hormonale de substitution (THS):

Veuillez également voir les avertissements et les précautions repris dans le résumé des caractéristiques du produit de l'œstrogène.

Pour le traitement des symptômes post-ménopausaux, la THS ne sera initiée qu'en cas de symptômes altérant la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation prudente des risques et des bénéfices sera réalisée au moins une fois par an et la THS sera poursuivie uniquement si le rapport bénéfice/risque est positif.

Les preuves concernant les risques associés à la THS dans le traitement de la ménopause prématurée sont limitées. Cependant, le risque absolu étant plus faible chez les femmes plus jeunes, la balance bénéfique/risque peut être plus favorable chez celles-ci, comparé aux femmes plus âgées.

Examen et suivi médical

Avant de débiter ou de réinstaurer un THS associant dydrogestérone et œstrogène, il faut s'informer au sujet des antécédents médicaux complets, personnels et familiaux. Il faut effectuer l'examen physique en fonction de ces informations (incluant un examen pelvien et mammaire), des contre-indications et des mises en garde d'utilisation. Pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer des contrôles périodiques.

Il faut adapter de manière individuelle la fréquence et la nature de ces contrôles. Il faut également conseiller aux femmes de signaler à leur médecin ou à leur infirmière tout changement survenant au niveau de leurs seins. (voir la rubrique « cancer du sein » ci-dessous). Il faut effectuer les examens, y compris la mammographie, conformément aux pratiques de dépistage actuellement acceptées et adaptées aux besoins cliniques de chaque patiente.

Hyperplasie endométriale et cancers de l'endomètre

Le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer est augmenté chez les femmes avec un utérus intact lors de l'utilisation prolongée d'œstrogènes seuls.

Chez la femme non hystérectomisée, l'association d'un progestatif comme la dydrogestérone de manière cyclique, c'est-à-dire durant au moins 12 jours par mois (ou cycle de 28 jours) ou de manière continue, permet de prévenir l'excès de risque associé à une THS par œstrogène en monothérapie.

Cancer du sein

Les données générales montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par une THS associant un œstrogène et un progestatif ou chez celles traitées par un œstrogène seul. Cette augmentation varie en fonction de la durée de la THS.

Thérapie combinée oestroprogestative : L'étude randomisée et contrôlée par placebo « Women's Health Initiative study (WHI)» et une méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives, sont cohérentes et montrent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par THS oestroprogestative, augmentation du risque devenant apparent après un traitement de 3 ans (1-4).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Une THS et particulièrement une THS oestroprogestative, augmente la densité des images radiographiques ce qui peut rendre la détection radiologique d'un cancer mammaire plus difficile.

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Thrombo-embolisme veineux.

La THS est associée à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque de développer une thrombo-embolie veineuse (TVE) telle qu'une thrombose d'une veine profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable la première année de la THS que plus tard.

Les patientes thrombophyliques connues ont un risque accru de VTE et une THS peut accroître ce risque. Pour cette raison une THS est contre-indiquée chez ces patientes.

Les facteurs de risque connus de TVE comprennent : utilisation d'oestrogènes, âge avancé, intervention chirurgicale majeure, immobilisation prolongée, obésité (BMI>30Kg/m²), période de grossesse et de post partum, lupus érythémateux systémique et cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices veineuse dans l'incidence de TVE.

Comme pour tous les patients en phase postopératoire, des mesures préventives des thrombo-embolies doivent être prises en considération pour réduire ce risque après l'intervention. Si une immobilisation prolongée est prévue, une interruption de la THS de 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. La patiente pourra reprendre son traitement uniquement après avoir retrouvé sa mobilité complète.

Dans le cas de femmes n'ayant pas d'antécédent personnel de TVE mais qui ont un parent direct ayant connu un épisode de TVE durant leur jeunesse. Les limites de ce dépistage doivent être considérées (une partie seulement des déficits thrombophyliques peut être dépistée).

Si une altération thrombophylique est décelée et qu'elle est en relation avec l'affection de certains membres de la famille ou qu'elle est « sévère » (liée à une déficience de l'antithrombine, de la protéine S ou de la protéine C ou encore une combinaison de ces déficits) une THS est contre-indiquée.

Une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/ risque d'une utilisation de THS est nécessaire chez les femmes déjà sous traitement chronique par anticoagulant.

Si une TVE survient après l'instauration du traitement, celui-ci doit être arrêté. Les patientes doivent avertir immédiatement leur médecin si elles ressentent un symptôme de thrombo-embolie (entre autres un gonflement douloureux au niveau d'une jambe, une douleur thoracique ou une dyspnée).

Coronaropathies (CAD)

Il n'y a pas de preuve issue d'études randomisées et contrôlées qu'une THS oestro-progestative ou oestrogénique seul confère une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes souffrant d'une maladie coronarienne ou celles qui en sont exemptes. Thérapie oestroprogestative : Le risque relatif de maladie coronarienne lors d'une THS oestroprogestative est légèrement augmenté. Vu qu'à la base le risque absolu de maladie coronarienne est fortement lié à l'âge, le nombre de pathologie coronarienne supplémentaire pouvant être attribué au traitement oestroprogestatif est très faible chez les femmes en période périménopausale et en bonne santé mais augmentera avec l'âge.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Les traitements oestro-progestatifs ou oestrogéniques seuls sont associés à une augmentation du risque d'accident cérébral ischémique de 1,5 fois. Le risque relatif n'est pas modifié avec l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant comme le risque naturel d'accident cérébral est fortement lié à l'âge, le risque global d'accident cérébral chez la femme traitée par THS augmentera avec l'âge.

La progestérone et les progestagènes doivent être utilisées avec précaution chez les patientes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ou rénale, diabète sucré, asthme, épilepsie et migraine ou d'autres conditions qui peuvent être aggravées par la rétention d'eau. Ils doivent aussi être utilisés avec précaution chez les personnes présentant des antécédents de dépression. Des doses élevées doivent être utilisées avec précaution chez des patients avec des prédispositions de TEV.

Sauf si les progestagènes sont utilisés partiellement dans la gestion des cancers du sein ou des organes génitaux, ils ne devraient pas être administrés à des patientes qui présentent ces signes de maladie.

Excipients :

Duphaston contient du lactose monohydraté.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme de dydrogestérone et DHD peuvent être augmenté par l'utilisation de substances qui sont connues pour induire CYP3A4 comme des anticonvulsifs (e.a . phénobarbital, phénytoin ; carbamazépine) des anti-infectieux (e.a. rifampicine; rifabutine; nevirapine; efavirenz) et des préparations végétales contenant e.a. l'herbe de St Jean (*Hypericum perforatum*), de la sauge ou du *Gingko biloba*.

Ritonavir et nelfinavir, bien que connus comme des inhibiteurs puissants d'enzymes, exercent au contraire des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés concomitamment avec des hormones stéroïdes.

Cliniquement, une augmentation du catabolisme de dydrogestérone peut aboutir à une diminution de son effet.

Des études in vitro ont montré que dydrogestérone et DHD aux doses thérapeutiques n'inhibent pas ou n'induisent pas les enzymes CYP métabolisant des médicaments (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On estime que plus de 10 millions de femmes enceinte ont été traitées par dydrogestérone. Jusqu'à présent, aucun effet néfaste de dydrogestérone n'a été rapporté.

Dans la littérature, certains progestagènes ont été associés avec une augmentation du risque d'hypospadias. Cependant, aucune conclusion ne peut être définitivement tirée à propos de la contribution des progestatifs en raison de la présence de facteurs confondant pendant la grossesse.

Des études cliniques dans lesquelles un nombre limité de femmes, en début de la grossesse, a été traitée avec la dydrogestérone, n'ont pas montrés une augmentation du risque. Il n'y a pas d'autres données épidémiologiques disponibles à ce jour.

Les résultats des études non cliniques étudiant les effets embryo-fœtaux et le développement post natal sont cohérents avec le profil pharmacologique. Des effets indésirables ont été mis en évidence à des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques humaines maximales (voir rubrique 5.3).

La dydrogestérone peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il n'y a pas suffisamment d'information concernant l'excrétion de la dydrogestérone et ses métabolites dans le lait maternel.

L'expérience avec d'autres progestagènes indique que les progestagènes et leurs métabolites se retrouvent en petites quantités dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés / nourrissons ne peut être exclu. Le Duphaston ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Tumeurs bénignes ou malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Augmentation de la taille de tumeurs dépendantes de la progestérone (e.a. méningiome) *
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie hémolytique *Un changement du profil plasmatique des lipides peut apparaître.
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	Migraines/ céphalées	Etourdissements	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissement	
Affections hépatobiliaires		Altérations de la fonction hépatique (avec ictère, asthénie	

A des doses thérapeutiques, la dydrogestérone peut avoir une influence sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire de véhicules et à utiliser des machines

Duphaston n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Peu fréquemment, la dydrogestérone peut provoquer une légère somnolence et/ou des étourdissements, en particulier lors des premières heures après la prise du médicament. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque l'on conduit un véhicule ou qu'on utilise des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques par les patients traités par dydrogestérone sans combinaison avec un œstrogène étaient : maux de tête, migraine, nausées, troubles menstruels, hypersensibilité ou douleur à la poitrine.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la fréquence mentionnée ci-dessous lors des études cliniques avec la dydrogestérone dans les indications sans traitement aux oestrogènes (n=3.483) et issus des rapports spontanés :

Convention MedDRA en matière de fréquence :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Très rare : $< 1/10000$

		ou malaise et douleur abdominale)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions allergiques cutanées (par ex., éruption, prurit et urticaire)	Angio-œdème*
Affections des organes de reproduction et des seins	Troubles menstruels (y compris métrorragie, ménorrhagie, oligo-/aménorrhée, dysménorrhée et menstruations irrégulières) Douleur / sensibilité mammaire.		Gonflement des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème
Investigations		Augmentation du poids	

*Les effets indésirables rapportés spontanément et qui n'ont pas été observés au cours des études cliniques ont été classés parmi les effets rares sur base du fait que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95% de la fréquence estimée n'est pas plus grande que $3/x$ où $x = 3.483$ (le nombre total des sujets observés dans les études cliniques).

Effets indésirables chez les adolescentes.

Sur base des rapports spontanés et des données limitées issues des études cliniques, le profil des effets indésirables chez les adolescentes est similaire à celui des adultes.

Effets indésirables associés à un traitement oestroprogestatif combiné (voir aussi la rubrique 4.4 et le résumé des caractéristiques du produit de l'œstrogène)

- Cancer du sein ; hyperplasie endométriale ; carcinome de l'endomètre ; cancer de l'ovaire ;
- Thromboembolie veineuse ;
- Infarctus du myocarde, maladie des artères coronariennes, accident cérébral ischémique.

Cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Chez l'être humain, les données disponibles concernant un surdosage sont limitées.

Après une administration orale, la dydrogestérone était bien tolérée (la dose quotidienne maximale administrée à ce jour chez l'être humain est de 360 mg).

Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement sera symptomatique.

Ces informations sont également applicables en cas de surdosage chez l'enfant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Code ATC : G03DB01.

La dydrogestérone est un progestatif actif par voie orale qui transforme un endomètre stimulé par une sécrétion oestrogénique en un endomètre sécrétoire complet offrant ainsi une protection contre le risque accru d'hyperplasie et /ou de carcinogénèse de l'endomètre induit par les œstrogènes.

Elle est indiquée dans toutes les déficiences en progestérone endogène.

La dydrogestérone n'a pas d'activité oestrogénique, androgénique, thermogénique, anabolique et corticoïde.

Population pédiatrique.

Les données limitées obtenues dans les études cliniques montrent que la dydrogestérone est efficace dans le soulagement des symptômes de dysménorrhée, ceux du syndrome prémenstruel, les saignements dus à un dysfonctionnement utérin et les cycles irréguliers chez les adolescentes de moins de 18 ans. Cette efficacité est similaire à celle observée dans une population de femmes adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un T_{max} situé entre 0,5 et 2,5 heure. La biodisponibilité absolue de dydrogestérone (oral 20 mg versus 7,8 mg IV) est de 28%

Le tableau ci-dessous reprend les données pharmacocinétiques de dydrogestérone (D) et de la 20 α -dihydrogestérone (DHD) après une dose orale de 10mg de dydrogestérone.

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

Distribution

Après injection intraveineuse de la dydrogestérone le volume de distribution à l'équilibre est d'approximativement de 1400 l.

La dydrogestérone et DHD sont à plus de 90% liés aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Des données *in vitro* montrent que la voie de métabolisation majeure qui génère le principal métabolite actif sur le plan pharmacologique, la 20 α dihydrodydrogestérone (DHD) est catalysée par l'aldo-kéto réductase 1C (AKR 1C) dans le cytosol humain. En plus du métabolisme cytosolique, il y a des transformations métaboliques par les iso-enzymes cytochrome P450 (CYPs), presque uniquement par le CYP3A4 qui résulte en plusieurs métabolites mineurs. Le principal métabolite actif DHD est le substrat pour la transformation métabolique par CYP3A4.

Après une prise orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en 20 α -dihydrodydrogestérone (DHD). La concentration de DHD est maximale environ 1,5 heure après la prise de la dose. La concentration plasmatique de DHD est substantiellement plus élevée que la molécule mère. Les rapports de l'aire sous la courbe (AUC) et de la concentration maximale (C_{max}) de DHD versus la dydrogestérone sont de l'ordre de 40 et 25 respectivement. La demi-vie terminale de la dydrogestérone et de la DHD varie de 5 à 7 et de 14 à 17 heures respectivement.

Une caractéristique commune à tous les métabolites identifiés est le maintien de la configuration en 4,6-diène-3-one de la molécule mère et l'absence de 17 α hydroxylation. Ceci explique l'absence d'effet oestrogénique et androgénique de la dydrogestérone.

Elimination

Après une prise orale de dydrogestérone radiomarquée 63% de la dose est en moyenne excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min.

L'excrétion est complète endéans les 72 heures.

La DHD est présent dans les urines principalement sous forme conjuguée à l'acide glucuronique.

Dosage multiple dans le temps

La cinétique d'une dose unique et de doses multiples est linéaire pour des doses orales variant de 2,5 à 10 mg. La comparaison entre la cinétique d'un dosage unique et celle de prises multiples montre que la pharmacocinétique de la dydrogestérone et de la DHD n'est pas modifiée par une prise répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques obtenues dans les études conventionnelles de toxicité de dose unique ou répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier chez l'humain.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat avec des doses élevées de dydrogestérone (100 mg / kg deux fois par jour) ont montré une augmentation de l'incidence de mamelons proéminents et d'hypospadias associée à l'infertilité chez les descendants masculins.

Le risque actuel d'hypospadias chez les humains ne peut pas être déterminé dans des études sur animaux vu les différences majeures d'espèces dans le métabolisme chez le rat et chez l'humain (voir également rubrique 4.6). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Des données limitées de sécurité chez l'animal suggèrent que la dydrogestérone peut induire une prolongation de la gestation ce qui est cohérent avec son action progestative.

Évaluation du risque environnemental (ERE) :

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

lactose monohydraté

hypromellose

amidon de maïs

silice colloïdale anhydre

stéarate de magnésium

Pelliculage :

hypromellose

macrogol 400

dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 42 comprimés en plaquette PVC-Al.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utiles ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane,
Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64,
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:
BE071951

LU:
2010010652
- 0171624: 42 cpr. ss blist.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01.03.1971.

Date de dernier renouvellement: 19.06.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

Date d'approbation: 03/2024