

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duphaston 10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg dydrogesteron.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 111,0 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte filmomhulde tablet, deelbaar, rond en biconvex, met op een zijde de inkerving "155" langs beide zijden van de breukstreep (afmeting 7 mm en 144 mg).

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het doorslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Progesterontekort*

Behandeling van progesterontekort, zoals:

- dysmenorroe ;
- endometriose ;
- secundaire amenorree ;
- onregelmatige cycli (t.g.v. luteale insufficiëntie) ;
- disfunctionele uterusbloedingen;
- premenstrueel syndroom;
- herhaalde miskramen, dreigende miskraam (dit gebruik is niet aanbevolen behalve indien het progesterontekort werd aangetoond) ;
- infertiliteit, ten gevolge van corpus luteum insufficiëntie;
- alle gevallen waarbij een tekort aan progesteron bestaat of wordt vermoed.

#### *Hormonale substitutietherapie (HST)*

Bij vrouwen met een intacte uterus en die stoornissen vertonen die te wijten zijn aan een natuurlijke of postoperatieve menopauze: neutraliseren van niet gecompenseerde oestrogeeneffecten op het endometrium, gedurende een HST.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosering, het behandelingsschema en de behandelduur kunnen worden aangepast aan de ernst van de disfunctie en aan de klinische respons.

Dysmenorree	10 mg, tweemaal daags, van de 5de tot de 25ste dag van de cyclus
Endometriose	10 mg, 2 tot 3 maal per dag, in continu of van dag 5 tot dag 25 van de cyclus
Disfunctionele bloedingen (om de bloedingen te stoppen)	10 mg, tweemaal daags gedurende 5 à 7 dagen
Disfunctionele bloedingen (om de bloedingen te voorkomen)	10 mg, 2 maal per dag, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus
Er kan een dervingsbloeding optreden indien het endometrium voldoende gestimuleerd werd door endogene of door exogene oestrogenen	
Secundaire amenorree	Een oestrogeen eenmaal daags van de 1ste tot de 25ste dag van de cyclus, in combinatie met 10 mg dydrogesteron tweemaal daags van dag 11 tot dag 25 van de cyclus
Premenstrueel syndroom	10 mg tweemaal daags, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus
Onregelmatige menstruatie	10 mg, 2 maal per dag, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus
Dreigende miskraam	40 mg ineens, dan 10 mg om de 8 uur tot de symptomen verdwijnen
Herhaalde miskramen	10 mg, 2 maal per dag tot de twaalfde week van de zwangerschap
Infertiliteit als gevolg van luteale insufficiëntie	10 mg per dag, van dag 14 tot dag 25 van de cyclus. De behandeling moet voortgezet worden gedurende ten minste 6 opeenvolgende cycli. Er wordt eveneens aangeraden om de behandeling verder te zetten gedurende de eerste maanden van de zwangerschap, zoals beschreven in de paragraaf "herhaalde miskramen"

### Hormonale substitutietherapie (HST) :

- Continue sequentiebehandeling : continue oestrogeenbehandeling en sequentiële toevoeging van een tablet met 10 mg dydrogesteron eenmaal daags gedurende de laatste 14 dagen van elke 28-dagencyclus.
- Cyclische behandeling : bij cyclische oestrogeenbehandeling met een behandelingsvrije tussentijd, meestal 21 dagen met en 7 dagen zonder oestrogeen, wordt een tablet met 10 mg dydrogesteron per dag toegevoegd tijdens de laatste 12 tot 14 dagen van de oestrogeenbehandeling.
- Indien een endometriumbiopsie of een echografie wijst op ontoereikende respons op progestativa, moet een dagdosis van 20 mg dydrogesteron voorgeschreven worden.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dydrogesteron bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Gebruik van dydrogesteron voor de menarche is niet aangewezen.

Wijze van toediening :

Voor oraal gebruik.

Voor toediening van hogere dosissen, dient de inname van de tabletten over de dag te worden gespreid.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een vastgestelde diagnose of verdenking van progestageenafhankelijke tumoren (bijv. meningioom)
- Vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet gediagnosticeerd werd.
- Bij gebruik in combinatie met dydrogesteron moet rekening worden gehouden met contra-indicaties voor het gebruik van oestrogenen

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van abnormale bloedingen moet hun oorzaak opgehelderd worden alvorens een behandeling met dydrogesteron aan te vatten.

Gedurende de eerste maanden van de behandeling kunnen soms secundaire bloedingen als gevolg van oestrogeentherapie en intermenstruele bloedingen optreden. Indien deze symptomen optreden na een langere behandelingsperiode of indien ze aanhouden na het stoppen van de therapie dan dient men complementaire onderzoeken te verrichten om de oorzaak ervan te achterhalen. Deze onderzoeken kunnen een endometriumbiopsie inhouden om op die manier een endometriummaligniteit uit te sluiten.

Aandoeningen die medisch toezicht vereisen

Indien één van volgende aandoeningen aanwezig is, al in het verleden is opgetreden of verslechterd is gedurende de zwangerschap of een eerdere hormonale behandeling dan moet de patiënte nauwlettend opgevolgd worden. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van een herhaling of een verslechtering van deze aandoeningen gedurende een behandeling met dydrogesteron in het bijzonder. Stopzetting van de behandeling dient te worden overwogen in geval van:

- Porfyrie;
- Depressie
- Verstoorde leverfunctie door een acute of chronische leveraandoening.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen moeten in overweging genomen worden wanneer dydrogesteron gecombineerd wordt met een oestrogeen in het kader van hormonale substitutietherapie (HST):

Zie ook de waarschuwingen en voorzorgen in de samenvatting van de productkenmerken van het oestrogeen.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen zal HST pas ingesteld worden wanneer de klachten een weerslag hebben op de levenskwaliteit. In ieder geval dienen de risico's en voordelen minstens eenmaal per jaar zorgvuldig te worden afgewogen en wordt de HST enkel voortgezet indien de baten-risico-verhouding positief is.

Er zijn beperkte bewijzen over de risico's in verband met HST bij de behandeling van voortijdige menopauze. Maar omdat het absoluut risico lager is bij jongere vrouwen, kan de baten-risico-verhouding bij hen gunstiger uitvallen dan bij oudere vrouwen.

### Medisch onderzoek en medische opvolging

Alvorens te starten of te herstarten met een combinatie-HST met dydrogesteron en een oestrogeen, moet informatie ingewonnen worden over de volledige persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis, Er wordt een lichamenlijk onderzoek uitgevoerd (met inbegrip van een bekken- en borstonderzoek) in functie van deze informatie, van de contra-indicaties en van de waarschuwingen bij gebruik. Het is aanbevolen om tijdens de behandeling periodieke controles uit te voeren. De frequentie en aard van deze controles dient individueel te worden aangepast. Men moet de vrouwen aanraden om aan hun arts of verpleegkundige iedere verandering aan hun borsten te melden (zie onderstaande rubriek « borstkanker »). De controles, met inbegrip van een mammografie, dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de actuele, aanvaarde opsporingspraktijken en aangepast aan de klinische behoeften van de patiënte.

### Endometriumhyperplasie en endometriumkanker

Het risico op endometriumhyperplasie en –kanker is verhoogd bij vrouwen met een intacte uterus die langdurig enkel oestrogenen gebruiken.

Bij niet-gehysterectomiseerde vrouwen kan de combinatie van een progestageen, zoals dydrogesteron, cyclisch toegediend gedurende minstens 12 dagen per maand (of een 28-dagen-cyclus) of continu toegediend het extra risico in verband met HST door middel van estrogene monotherapie vermijden.

### Borstkanker

De algemene gegevens wijzen op een hoger borstkankerrisico bij vrouwen die behandeld worden met een combinatie-HST met een oestrogeen en een progestageen of bij vrouwen die behandeld worden met alleen een oestrogeen. Deze stijging varieert met de HST-behandelingsduur. Oestroprogestatieve combinatiebehandeling :de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie « *Women's Health Initiative study (WHI)* » en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische studies zijn coherent en tonen een stijging van het risico op borstkanker bij vrouwen die behandeld worden met gecombineerde oestrogeen-progestageen HST, waarbij de risicostijging zichtbaar wordt na 3 (1-4) jaar behandeling. Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt. De tijd die nodig is voordat het extra risico weer is verdwenen hangt af van de duur van het HST gebruik. Wanneer HST langer dan 5 jaar werd gebruikt, kan het extra risico 10 jaar of langer aanhouden.

HST, en vooral gecombineerde oestrogeen-progestageen HST, verhoogt de densiteit op radiologische beeldvorming, wat de radiologische opsporing van borstkanker bemoeilijkt.

### Ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom.

Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogeen monotherapie of een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling.

Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie (*Women's Health Initiative*), suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

### Veneuze trombo-embolie

HST gaat gepaard met een 1,3 tot 3-voudige stijging van het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), zoals een diepe veneuze trombose of een longembolus. Er is meer kans op dergelijk voorval tijdens het eerste jaar HST dan daarna.

Patiënten met gekende trombofilie hebben een hoger risico op VTE en HST kan dit risico verhogen. Daarom is HST tegenaangewezen bij deze patiënten.

Bekende risicofactoren voor VTE zijn : gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, majeure heekundige ingreep, langdurige immobilisatie, obesitas( BMI>30kg/m<sup>2</sup>), periode van zwangerschap en postpartum, systemische lupus erythemathodes en kanker. Er is geen consensus over de rol van veneuze spataderen bij de incidentie van VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten dienen maatregelen voor de preventie van trombo-embolie overwogen te worden om dit risico na de ingreep te beperken. Wanneer een langdurige immobilisatie wordt voorzien, is het aanbevolen de HST vanaf 4 tot 6 weken voor de ingreep te onderbreken. De patiënte mag haar behandeling pas hervatten nadat zij opnieuw volledig mobiel is.

Bij vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE maar met een rechtstreekse bloedverwant die tijdens zijn jeugd een VTE doormaakte. De beperkingen van deze opsporing moeten in overweging genomen worden (slechts een gedeelte van de trombofiele defecten kan gedetecteerd worden).

HST is tegenaangewezen indien een trombofiele stoornis ontdekt wordt die tevens een familiaal voorkomen kent of wanneer deze « ernstig » is (door een deficiëntie van antitrombine, proteïne S of proteïne C of een combinatie van deze deficiënties).

Het is noodzakelijk om een strikte afweging te maken van de baten-risico-verhouding van het gebruik van HST bij vrouwen die chronisch behandeld worden met anticoagulantia.

Indien een VTE optreedt na het instellen van de behandeling, dan moet deze stopgezet worden. Patiënten moeten onmiddellijk hun arts verwittigen wanneer zij trombo-embolische klachten vertonen (onder andere een pijnlijke zwelling in één been, thoracale pijn of dyspnee).

#### Coronaropathie (CAD)

Er zijn geen bewijzen uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies dat een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST of een zuiver oestrogene HST bescherming biedt tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder coronair hartlijden.

Gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling : het relatief risico op coronair hartlijden tijdens gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Omdat het absoluut risico op coronair hartlijden vooral leeftijdsgebonden is, is het aantal extra gevallen van coronair hartlijden dat kan worden toegeschreven aan de gecombineerde oestrogeen-progestageen HST zeer laag bij gezonde perimenopauzale vrouwen, maar dit risico stijgt met de leeftijd.

#### Ischemisch cerebrovasculair accident

Gecombineerde oestrogeen-progestageen HST of zuiver oestrogene behandelingen gaan gepaard met een 1,5 keer hoger risico op ischemisch cerebrovasculair accident. Het relatief risico wijzigt niet met de leeftijd noch met de tijd die verstreken is sinds de menopauze. Maar omdat het natuurlijk risico op een cerebrovasculair accident sterk leeftijdsgebonden is, stijgt het totale risico op cerebrovasculair accident bij vrouwen die met HST behandeld worden met de leeftijd.

Progesteron en progestagenen dienen met omzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire of renale ziekte, diabetes mellitus, astma, epilepsie en migraine of met andere aandoeningen die kunnen verergeren door vochtretentie. Zij dienen met omzichtigheid te worden gebruikt bij personen met een voorgeschiedenis van depressie. Hoge dosissen dienen met omzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die voorbeschikt zijn voor VTE.

Met uitzondering van progestagenen die deels gebruikt worden bij de behandeling van borstkanker of genitale kanker, mogen zij niet toegediend worden aan patiënten die tekenen van deze ziekte vertonen.

Hulpstoffen :

Duphaston bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van dydrogesteron en DHD kan verhoogd zijn door het gebruik van gekende CYP3A4-inductoren, zoals anticonvulsiva (o.a. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine), anti-infectieuze middelen (o.a. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en plantaardige bereidingen op basis van o.a. sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), salie of Ginkgo biloba.

Ondanks hun welbekende krachtige enzymremmende werking, vertonen ritonavir en nelfinavir echter enzyminducerende eigenschappen wanneer zij gebruikt worden samen met steroïde hormonen.

Een toegenomen afbraak van dydrogesteron kan klinisch aanleiding geven tot een verminderd effect.

In vitro studies hebben aangetoond dat therapeutische dosissen dydrogesteron en DHD de CYP-enzymen die geneesmiddelen metaboliseren niet remmen noch induceren (zie rubriek 5.2).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Naar schatting meer dan 10 miljoen zwangere vrouwen zijn behandeld geweest met dydrogesteron. Tot op heden werden geen schadelijke effecten met dydrogesteron gemeld.

In de literatuur werd een verband gelegd tussen bepaalde progestagenen en een hoger risico op hypospadias. Er kunnen echter geen definitieve besluiten getrokken worden met betrekking tot de bijdrage van progestativa omwille van de aanwezigheid van confounders tijdens de zwangerschap.

Klinische studies waarin een klein aantal vrouwen bij het begin van de zwangerschap behandeld werd met dydrogesteron toonden geen hoger risico. Er zijn tot op heden geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar.

De resultaten van niet-klinische studies die de effecten op embryo en foetus en de postnatale ontwikkeling bestudeerden, stemmen overeen met het farmacologisch profiel. Er werden bijwerkingen aangetoond aan dosissen die aanzienlijk hoger waren dan de maximale therapeutische dosis voor mensen (zie rubriek 5.3).

Dydrogesteron mag indien nodig tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van dydrogesteron en zijn metabolieten in de moedermelk.

Ervaring met andere progestagenen geeft aan dat progestagenen en hun metabolieten in kleine hoeveelheden aanwezig zijn in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Duphaston mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Therapeutische doses dydrogesteron kunnen een invloed hebben op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Dydrogesteron heeft geen tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Soms veroorzaakt dydrogesteron lichte slaperigheid en/of duizeligheid, in het bijzonder tijdens de eerste uren volgend op de inname van het geneesmiddel.

Voorzichtigheid is dus geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De tijdens klinische studies vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met dydrogesteron zonder combinatie met een oestrogeen waren: hoofdpijn, migraine, misselijkheid, menstratiestoornissen, overgevoelige of pijnlijke borsten.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen met de hieronder vermelde frequentie tijdens klinische studies met dydrogesteron in de indicaties zonder behandeling met oestrogenen (n=3.483) en werden spontaan gemeld:

MedDRA-conventie voor de frequentie :

Zeer vaak :  $\geq 1/10$

Vaak :  $\geq 1/100, < 1/10$

Soms :  $\geq 1/1000, < 1/100$

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

Zeer zelden :  $< 1/10000$



<b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Vergroting van progesteronafhankelijke tumoren (o.a. meningioom)*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Hemolytische anemie *Een gewijzigd plasmalipidenprofiel kan voorkomen.
Psychische stoornissen		Depressieve stemming	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties
Zenuwstelselaandoeningen	Migraine/ hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Braken	
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctiestoornissen (met icterus, asthenie of malaise en buikpijn)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. eruptie, pruritus en urticaria)	Angioedeem*
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen (met inbegrip van metrorragie, menorrhagie, oligomenorree/amenorree, dysmenorree en onregelmatige menstruatie) Pijnlijke / gevoelige borsten.		Gezwellen borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem
Onderzoeken		Gewichtstoename	

\*De spontaan gemelde bijwerkingen die niet werden waargenomen tijdens klinische studies, werden bij de zeldzame bijwerkingen ondergebracht omdat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de geschatte frequentie niet groter is dan  $3/x$  waarbij  $x = 3.483$  (het totaal aantal proefpersonen in de klinische studies).

#### Bijwerkingen bij adolescenten

Op basis van spontane meldingen en van beperkte gegevens van klinische studies, blijkt het bijwerkingenprofiel bij adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

De bijwerkingen in verband met een gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie ook rubriek 4.4 en de samenvatting van de productkenmerken van het oestrogene geneesmiddel)

- Borstkanker ; endometriumhyperplasie ; endometriumcarcinoom ; ovariumkanker ;
- Veneuze trombo-embolie ;
- Myocardinfarct, coronair hartlijden, ischemisch cerebrovasculair accident.

#### Ovariumcarcinoom

Gebruik van oestrogeen monotherapie of gecombineerde oestrogeen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (zie rubriek 4.4). Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2000 de diagnose ovariumcarcinoom.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Bij de mens zijn de gegevens betreffende een overdosering beperkt. Na orale toediening (tot op heden is de maximaal toegediende dagelijkse dosis bij de mens 360 mg), werd dydrogesteron goed getolereerd.

Er bestaat geen enkel specifiek antidotum en de behandeling moet symptomatisch zijn.

Deze informatie is ook van toepassing in geval van overdosering bij kinderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Urogenitaal stelsel en geslachtshormonen.

ATC-code: G03DB01

Dydrogesteron is een progestativum dat langs orale weg actief is.

Dydrogesteron vormt een door oestrogene secretie gestimuleerd endometrium om in een volledig secretoir endometrium. Zo biedt het bescherming tegen het hoger risico op endometriumhyperplasie en /of -kanker als gevolg van oestrogenen.

Het is aangewezen voor alle tekorten aan endogeen progesteron.

Dydrogesteron is vrij van androgene, oestrogene, thermogene, anabole en corticoïde activiteit.

#### Pediatrische patiënten

De beperkte gegevens in klinische studies tonen dat dydrogesteron werkzaam is bij de verlichting van symptomen van dysmenorree, premenstrueel syndroom, bloedingen als gevolg van uterusdisfunctie

en onregelmatige cycli bij adolescenten jonger dan 18 jaar. Deze werkzaamheid is vergelijkbaar met deze waargenomen in een populatie volwassen vrouwen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel geabsorbeerd met een  $T_{max}$  tussen 0,5 en 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van dydrogesteron (oraal 20 mg tegenover 7,8 mg IV) bedraagt 28%.

De onderstaande tabel herneemt de farmacokinetische gegevens van dydrogesteron (D) en van 20 $\alpha$ -dihydrogesteron (DHD) na een orale dosis van 10mg dydrogesteron.

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

### Distributie

Na intraveneuze injectie van dydrogesteron bedraagt het distributievolume bij *steady state* bijna 1400 l. Dydrogesteron en DHD zijn voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

In vitro gegevens tonen aan dat de belangrijkste metabolisatieweg, die de belangrijkste farmacologisch actieve metaboliet 20 $\alpha$  dihydrodydrogesteron (DHD) produceert, wordt afgebroken door aldo-ketoreductase 1C (AKR 1C) in het menselijk cytosol. Naast het metabolisme in het cytosol, zijn er metabole transformaties door iso-enzymen van cytochroom P450 (CYP), bijna uitsluitend door CYP3A4, met als resultaat verscheidene minder belangrijke metabolieten. De belangrijkste actieve metaboliet DHD is het substraat voor de metabole transformatie door CYP3A4.

Na een orale inname wordt dydrogesteron snel gemetaboliseerd tot 20 $\alpha$ -dihydrodydrogesteron (DHD). De concentratie DHD is maximaal ongeveer 1,5 uur na inname van de dosis.

De plasmaconcentratie DHD is beduidend hoger dan deze van de moedermolecule. De verhoudingen van de oppervlakte onder de curve (AUC) en van de maximumconcentratie ( $C_{max}$ ) DHD tegenover dydrogesteron hebben een respectieve grootteorde van 40 en 25. De terminale halfwaardetijden van dydrogesteron en van DHD variëren respectievelijk van 5 tot 7 uur en van 14 tot 17 uur.

Een gemeenschappelijk kenmerk van alle geïdentificeerde metabolieten is het behoud van de 4,6-dieen-3-on-configuratie van de moedermolecule en de afwezigheid van  $17\alpha$ -hydroxylatie. Dit verklaart de afwezigheid van het oestrogeen en androgeen effect van dydrogesteron.

#### Eliminatie

Na een orale inname van radioactief gemerkt dydrogesteron wordt gemiddeld 63% van de dosis met de urine uitgescheiden. De totale plasmaklaring is 6,4 l/min.

De excretie is volledig binnen de 72 uur.

DHD is in de urine aanwezig, vooral in geconjugeerde vorm met glucuronzuur.

#### Meervoudige dosering in de tijd

De kinetiek van een enige dosis en van meerdere doses is lineair voor orale dosissen van 2,5 tot 10 mg. De vergelijking tussen de kinetiek van een enige dosis en deze van meerdere innames toont dat de farmacokinetiek van dydrogesteron en van DHD niet wordt gewijzigd door herhaalde innames.

*Steady state* wordt bereikt na 3 dagen behandeling.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op een speciaal risico voor mensen.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten met hoge dosissen dydrogesteron (100 mg / kg tweemaal daags) toonden een gestegen incidentie van uitstekende tepels en van hypospadias in combinatie met onvruchtbaarheid bij mannelijke afstammelingen.

Het werkelijke risico van hypospadias bij mensen kan niet bepaald worden met dieronderzoek omwille van de belangrijke intersoortelijke verschillen van het metabolisme tussen ratten en mensen (zie ook rubriek 4.6). De klinische relevantie van deze waarnemingen is onbekend.

Beperkte veiligheidsgegevens in dieronderzoek geven aan dat dydrogesteron een verlenging van de dracht kan veroorzaken, wat coherent is met de progestatieve werking.

Milieurisicobeoordeling (MRB):

Dit geneesmiddel kan gevaarlijk zijn voor een waterig milieu.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern:

lactosemonohydraat

hypromellose

maïszetmeel

watervrij colloïdaal silicium

magnesiumstearaat.

#### Omhuiling:

Hypromellose

macrogol 400

titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC-Al blisterverpakking. Verpakking met 42 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Dit geneesmiddel kan gevaarlijk zijn voor een waterig milieu. Geneesmiddelen die niet langer gebruikt worden mogen niet weggegooid worden via het huishoudelijk afval of afval water. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of teruggestuurd worden naar de apotheek.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE071951

## **10. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01.03.1971  
Datum van laatste verlenging: 19.06.2009

## **11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2024

Datum van goedkeuring: 03/2024