

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dydrogesterone Lotus Pharma Bulgaria 10 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de dydrogestérone.

#### Excipient à effet notoire

106,9 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, blanc à blanc cassé (environ 7,1 mm de diamètre), avec gravure "711" sur une face et lisse sur l'autre face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Irrégularité des cycles menstruels
- Endométriose
- Dysménorrhée
- Aménorrhée secondaire
- Saignement utérin dysfonctionnel
- Infertilité due à une déficience du corps jaune
- Soutien de la phase lutéale dans le cadre d'une procréation médicalement assistée (PMA)
- Menace de fausse couche due à une déficience en progestérone
- Antécédents de fausses couches dues à une déficience en progestérone

En complément cyclique d'un traitement œstrogénique de substitution chez les femmes ménopausées dont l'utérus est intact, en prévention d'une hyperplasie de l'endomètre.

#### 4.2 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement par Dydrogesterone Lotus Pharma Bulgaria, La dose, la fréquence d'administration et la durée du traitement peuvent être adaptées en fonction de la sévérité de l'affection et de la réponse clinique.

##### *Irrégularité des cycles menstruels*

1 comprimé par jour, du jour 11 au jour 25 du cycle. Avec ce protocole posologique, il est possible d'obtenir un cycle menstruel de 28 jours.

##### *Endométriose*

1 à 3 comprimés par jour du jour 5 au jour 25 du cycle, ou pendant l'ensemble du cycle. Des doses de 10 mg plusieurs fois par jour doivent être administrées de manière fractionnée tout au long de la journée. Il est recommandé de commencer le traitement avec la posologie la plus élevée.

#### *Dysménorrhée*

1 à 2 comprimés par jour du jour 5 au jour 25 du cycle. Des doses de 10 mg plusieurs fois par jour doivent être administrées de manière fractionnée tout au long de la journée. Il est recommandé de commencer le traitement avec la posologie la plus élevée.

#### *Infertilité due à une déficience du corps jaune*

1 comprimé par jour, du jour 14 au jour 25 du cycle

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 cycles consécutifs. Il est conseillé de poursuivre ce traitement pendant les premiers mois de toute grossesse à la posologie indiquée pour les antécédents de fausses couches.

#### *Soutien de la phase lutéale dans le cadre d'une PMA (procréation médicalement assistée)*

3 comprimés par jour, à partir du jour du prélèvement des ovocytes, pendant 12 semaines au cours de la grossesse.

#### *Menace de fausse couche*

Posologie initiale : 4 comprimés en une fois, puis 1 comprimé toutes les 8 heures.

Si les symptômes ne disparaissent pas ou réapparaissent pendant le traitement, il faut administrer 2 comprimés toutes les 8 heures. La dose efficace doit être maintenue pendant une semaine après la disparition des symptômes ; elle peut ensuite être progressivement réduite. Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris immédiatement à la dose efficace.

#### *Antécédents de fausses couches*

1 comprimé deux fois par jour jusqu'à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse ; la posologie peut ensuite être progressivement réduite. Il est préférable de commencer le traitement avant la conception.

Si des signes de menace de fausse couche apparaissent pendant le traitement, ce dernier doit être poursuivi comme décrit pour cette indication.

#### *Saignement utérin dysfonctionnel*

Pour arrêter un épisode de saignement, instaurer un traitement avec 1 comprimé deux fois par jour pendant 5 à 7 jours. Le saignement diminue fortement en quelques jours. Quelques jours après la fin de ce traitement, un saignement abondant de privation survient et la patiente doit en être avertie.

Pour un traitement continu, prescrire une posologie prophylactique de 1 comprimé par jour du 11<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle, éventuellement associée à un œstrogène pendant 2 à 3 cycles. Le traitement peut ensuite être arrêté afin de vérifier si le cycle de la patiente s'est normalisé.

#### *Aménorrhée secondaire*

1 à 2 comprimés par jour, du 11<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle pour obtenir une transformation sécrétoire optimale de l'endomètre qui a été préparé de manière adéquate avec un œstrogène endogène ou exogène.

#### *Prévention d'une hyperplasie endométriale pendant la ménopause*

Pendant chaque cycle de 28 jours d'œstrogénothérapie, utiliser l'œstrogène seul pendant les 14 premiers jours et 1 ou 2 comprimés à 10 mg de dydrogestérone une fois par jour en plus de l'œstrogénothérapie pendant les 14 jours suivants. A la posologie de 2 comprimés à 10 mg de dydrogestérone par jour, les comprimés doivent être pris en doses fractionnées tout au long de la journée. Un saignement de privation survient généralement lors d'utilisation de dydrogestérone.

L'administration d'un traitement combiné œstrogène/progestatif chez les femmes ménopausées doit être limitée à la dose la plus faible efficace et pendant la durée la plus courte compatible avec les objectifs du traitement et les risques individuels de chaque femme ; le traitement doit être périodiquement évalué (voir rubrique 4.4).

### Gestion de doses manquées

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible, au plus tard dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées, il faut conseiller à la patiente de prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans prendre le comprimé oublié.

L'oubli d'une dose augmente la probabilité d'un saignement intermenstruel ou de spotting.

### Population pédiatrique

Il n'y a aucune indication pertinente de la dydrogestérone avant la ménarche. La sécurité et l'efficacité de la dydrogestérone chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ont pas été établies.

### Mode d'administration

Voie orale.

Pour l'administration de doses élevées, les comprimés doivent être pris de manière régulière tout au long de la journée.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Saignement vaginal de cause indéterminée.
- Présence d'une maladie hépatique sévère ou d'antécédents de maladie hépatique sévère, jusqu'au retour à la normale des paramètres de la fonction hépatique.
- Contre-indications à l'utilisation d'œstrogènes en association avec des progestatifs, comme la dydrogestérone, dans le cadre d'un traitement combiné.
- Présence ou suspicion de malignités hormono-dépendantes.
- Méningiome ou antécédents de méningiome.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Avant l'instauration d'un traitement par dydrogestérone pour des saignements utérins dysfonctionnels, il convient d'exclure une cause organique.

Un saignement intermenstruel ou une légère perte de sang peut survenir au cours du premier mois de traitement. Si des saignements intermenstruels et des pertes sanguines mineures persistent alors que le traitement est déjà en cours depuis un certain temps, ou continuent à survenir après l'arrêt du traitement, la cause de ces saignements doit être établie, si nécessaire, par une biopsie de l'endomètre, afin d'exclure une tumeur maligne de l'endomètre.

Si un des problèmes suivants survient pour la première fois ou s'aggrave pendant l'utilisation, il convient d'envisager l'arrêt du traitement :

- céphalée exceptionnellement sévère, migraine, ou symptômes susceptibles d'indiquer une ischémie cérébrale ;
- augmentation importante de la pression sanguine ;
- apparition d'une thromboembolie veineuse.

En cas de menace de fausse couche ou d'antécédents de fausse couche, il convient de s'assurer de la viabilité du fœtus et, pendant le traitement, de vérifier que la grossesse progresse et/ou que l'embryon est encore en vie.

L'utilisation de dydrogestérone en soutien de la phase lutéale lors de procréation médicalement assistée (PMA) doit être arrêtée en cas d'avortement ou de fausse couche.

### Pathologies pour lesquelles une surveillance est nécessaire :

Les affections rares suivantes sont connues pour être potentiellement influencées par les hormones sexuelles et peuvent se développer ou s'aggraver pendant la grossesse ou pendant l'utilisation d'hormones sexuelles : ictère cholestatique, pemphigoïde gravidique, prurit sévère, otosclérose et porphyrie.

### Pathologies nécessitant une supervision :

En cas de présence, d'antécédents et/ou d'aggravation d'une des pathologies suivantes pendant la grossesse ou un traitement hormonal antérieur, il convient de superviser étroitement la patiente. Il convient de prendre en compte que ces pathologies peuvent récidiver ou s'aggraver pendant le traitement par dydrogestérone, notamment :

### Méningiome

L'utilisation de dydrogestérone a été associée au développement d'un méningiome (solitaire ou multiple).

Les patientes doivent être surveillées pour détecter les signes et les symptômes de méningiome, conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement comportant de la dydrogestérone doit être arrêté (voir rubrique 4.3). Un rétrécissement tumoral a été observé après l'arrêt du traitement.

Les patientes avec antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées ; en cas de récurrence de dépression majeure, il convient d'arrêter le traitement par dydrogestérone.

### Autres pathologies

Les patientes qui présentent des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficience en lactase des Saamis ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Mises en garde et précautions d'emploi concernant l'utilisation de Dydrogesterone Lotus Pharma Bulgaria dans l'indication "Prévention de l'hyperplasie de l'endomètre pendant la ménopause" :

Voir également les mises en garde dans les informations sur l'œstrogène.

Un traitement hormonal de substitution (THS) pour les symptômes ménopausiques ne doit être instauré que si ces symptômes affectent négativement la qualité de vie. Dans tous les cas, une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques du THS doit être effectuée périodiquement, au moins une fois par an, et le traitement ne doit être poursuivi que si le rapport bénéfices/risques est favorable.

### Examen médical et suivi

Avant d'instaurer un traitement hormonal de substitution (THS) ou de le reprendre après une pause thérapeutique, il convient de procéder à un examen complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux).

Un examen physique (y compris un examen gynécologique et un examen des seins) doit être effectué sur la base des antécédents médicaux, ainsi qu'une revue des contre-indications et des mises en garde. Pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers, dont la fréquence et la nature doivent être adaptées sur une base individuelle. Les femmes doivent être informées des changements des seins pour lesquels elles doivent consulter leur médecin (voir plus loin la section "Cancer du sein").

Des examens, y compris des examens d'imagerie comme une mammographie, doivent être effectués conformément aux lignes directrices actuelles en matière de dépistage, en tenant compte de la situation médicale de chaque femme.

### Hyperplasie et carcinome de l'endomètre

L'utilisation chronique d'un œstrogène sans ajout d'un progestatif augmente le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. En fonction de la durée et de la dose d'œstrogène, le risque est 2 à 12 fois plus élevé que chez les femmes qui n'utilisent pas d'œstrogène. Après l'arrêt du traitement œstrogénique, le risque persiste pendant au moins 10 ans. Ce risque supplémentaire peut être évité en combinant le traitement œstrogénique avec un progestatif, comme la dydrogestérone, pendant au moins 12 jours par mois/cycle de 28 jours.

Un saignement intermenstruel ou du spotting peut survenir au cours du premier mois de traitement. Si un saignement intermenstruel ou un spotting survient après un certain temps de traitement ou persiste après l'arrêt du traitement, il convient de procéder à un examen plus approfondi. Cela peut nécessiter une biopsie de l'endomètre afin d'exclure une tumeur maligne.

### Cancer du sein

Toutes les données disponibles indiquent une augmentation du risque de cancer du sein quand les femmes utilisent une combinaison d'œstrogène et de progestatif comme THS, ou quand elles utilisent uniquement un œstrogène comme THS. Ce risque dépend de la durée d'utilisation.

#### *Traitement combiné œstrogène-progestatif :*

L'étude WHI (Women's Health Initiative, une étude randomisée contrôlée par placebo) et une méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives indiquent systématiquement une augmentation du risque de cancer du sein après 3 (1-4) ans d'utilisation ou plus (voir rubrique 4.8).

#### *Monothérapie œstrogénique :*

Dans l'étude WHI, aucune augmentation du risque de carcinome mammaire n'a été constatée chez les femmes hystérectomisées utilisant un THS comportant uniquement un œstrogène. Les études d'observation ont pour la plupart rapporté une légère augmentation du risque de diagnostic de carcinome mammaire, inférieure à celle observée chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une vaste méta-analyse montrent que le risque supplémentaire diminue après l'arrêt du THS. Le temps nécessaire à la disparition du risque supplémentaire dépend de la durée d'utilisation du THS. Si le THS a été utilisé pendant plus de 5 ans, le risque supplémentaire peut persister pendant 10 ans ou plus.

Le THS, en particulier un traitement combiné œstroprogestatif, entraîne une augmentation de la densité des images mammographiques, ce qui peut nuire à la détection radiologique du cancer du sein.

### Cancer ovarien

Le carcinome de l'ovaire est beaucoup plus rare que le carcinome du sein.

Une vaste méta-analyse d'études épidémiologiques suggère une légère augmentation du risque chez les femmes qui utilisent une monothérapie œstrogénique ou un THS combiné œstroprogestatif, qui devient apparent dans les 5 ans qui suivent l'utilisation, mais qui diminue à nouveau lors de l'arrêt du traitement.

Certaines autres études, notamment l'étude WHI, suggèrent que l'utilisation d'un THS combiné pourrait être associée à un risque équivalent ou légèrement inférieur (voir rubrique 4.8).

### Thromboembolie veineuse

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé de thromboembolie veineuse, c'est-à-dire de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Ce risque est plus élevé au cours de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).

Les patientes avec thrombophilie connue présentent un risque plus élevé de développer une TEV et le THS peut augmenter ce risque. Un THS est donc contre-indiqué chez ces patientes.

Les facteurs généraux de risque de TEV connus sont les suivants : utilisation d'œstrogènes, âge avancé, chirurgie majeure, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), grossesse/période post-partum, lupus érythémateux systémique (LES) et cancer. Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible de veines variqueuses dans la TEV.

Comme pour toutes les patientes en phase postopératoire, il faut envisager de prendre des précautions pour prévenir la TEV après l'intervention. Si une immobilisation prolongée est prévue après une intervention chirurgicale élective, il est recommandé d'arrêter le traitement hormonal de substitution 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne doit pas être repris avant que la femme n'ait été complètement remobilisée.

Les femmes qui n'ont pas d'antécédents personnels de TEV, mais dont un parent du premier degré a souffert d'une thrombose à un jeune âge, peuvent se voir proposer un dépistage après avoir clairement

discuté de ses limites (seuls quelques troubles thrombophiliques peuvent être identifiés par le dépistage). Un THS est contre-indiqué si un trouble thrombophilique ayant entraîné une thrombose chez des membres de la famille a été identifié ou si le trouble est sévère (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison de déficits).

Chez les femmes qui reçoivent déjà un traitement anticoagulant, il convient d'examiner attentivement les bénéfices et les risques du THS.

Si une TEV survient après le début du traitement, l'administration du médicament doit être arrêtée. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent contacter immédiatement leur médecin si elles présentent des symptômes susceptibles d'être liés à une thromboembolie (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur thoracique soudaine, essoufflement).

#### Coronaropathie

Des études randomisées contrôlées n'ont pas montré que les femmes avec ou sans coronaropathie préexistante, qui ont reçu un THS à base d'un œstrogène en association avec un progestatif ou à base d'œstrogènes seuls, étaient protégées contre l'infarctus du myocarde.

#### *Traitement combiné œstrogène-progestatif :*

Le risque relatif de développement d'une coronaropathie est légèrement augmenté pendant un THS avec une association d'œstrogène et d'un progestatif. Comme le risque de base absolu de développer une coronaropathie dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de coronaropathie résultant de l'utilisation d'une association œstroprogestative chez les femmes approchant de la ménopause est très faible, mais augmente avec l'âge.

#### Accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS combiné ou d'un THS uniquement œstrogénique est associée à un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique 1 à 1,5 fois plus élevé. Le risque relatif ne change pas avec l'augmentation de l'âge ou le temps écoulé depuis la ménopause. Cependant, comme le risque de base d'accident vasculaire cérébral dépend fortement de l'âge, le risque absolu augmente aussi avec l'âge.

#### *Excipients*

Ce médicament contient du lactose monohydraté.

Les patientes qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les données *in vitro* montrent que le principal métabolite actif, la 20 $\alpha$ -dihydrodydrogestérone (DHD) et, dans une moindre mesure, la dydrogestérone sont principalement métabolisés par le CYP3A4.

Substances qui augmentent la clairance des progestatifs (diminution de l'efficacité à cause d'une induction enzymatique), par exemple : barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, primidone, rifampicine et médicaments contre le VIH (ritonavir, névirapine et éfavirenz), et éventuellement des produits phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Sur le plan clinique, une augmentation de la clairance de la dydrogestérone peut entraîner une diminution de son effet et des modifications du profil de saignement.

#### Substances avec effets variables sur la clairance des progestatifs

De nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs lors d'administration concomitante. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Il convient donc de consulter les informations de prescription des médicaments contre le VIH et le VHC administrés de manière concomitante afin d'établir les interactions potentielles et toute recommandation associée.

#### Substances qui diminuent la clairance des progestatifs (inhibiteurs des enzymes)

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec des inhibiteurs des enzymes reste incertaine. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques des progestatifs.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

On estime que plus de 9 millions de femmes ont déjà été exposées à la dydrogestérone pendant la grossesse. A ce jour, rien n'indique que l'utilisation de dydrogestérone serait nocive pendant la grossesse. Dans la littérature médicale, une étude est décrite dans laquelle on a observé que l'utilisation de certains progestatifs peut être associée à une augmentation du risque d'hypospadias. Cependant, comme cela n'a pas été clairement confirmé à ce jour par d'autres études, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'effet des progestatifs sur la survenue d'hypospadias.

Les études cliniques dans lesquelles un nombre limité de femmes ont été traitées par dydrogestérone pendant le premier stade de la grossesse n'ont pas montré d'augmentation du risque. A ce jour, on ne dispose pas d'autres données épidémiologiques.

Les effets observés dans des études non cliniques sur le développement embryonnaire et postnatal étaient cohérents avec le profil pharmacologique. Des effets indésirables ne sont apparus qu'en cas d'exposition considérablement plus élevée que l'exposition maximale chez l'humain (voir rubrique 5.3).

La dydrogestérone peut être administrée pendant la grossesse s'il existe une indication claire en ce sens.

#### Allaitement

On ignore si la dydrogestérone est excrétée dans le lait maternel. Aucune recherche n'a été effectuée sur l'excrétion de la dydrogestérone dans le lait maternel. L'expérience acquise avec d'autres progestatifs indique que les progestatifs et leurs métabolites passent en faibles quantités dans le lait maternel. On ignore s'il existe un risque pour le nourrisson. La dydrogestérone ne doit donc pas être utilisée pendant l'allaitement naturel.

#### Fertilité

On ne dispose pas de données sur les effets de la dydrogestérone sur la fertilité.

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

La dydrogestérone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dans de rares cas, la dydrogestérone peut provoquer une légère somnolence et/ou des vertiges, en particulier au cours des deux premières heures qui suivent la prise. Il faut donc faire preuve de prudence lors de conduite automobile et d'utilisation de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de ce médicament chez les patientes traitées par dydrogestérone sans utilisation d'œstrogènes étaient les suivants : saignements vaginaux, métrorragie, douleur/sensibilité mammaire, nausées, vomissements, douleurs abdominales, et migraines/céphalées.

Les effets indésirables suivants, rapportés spontanément aux fréquences indiquées, ont été observés dans des études cliniques sur la dydrogestérone (n=3 483) dans des indications sans utilisation d'œstrogène, dans deux études cliniques interventionnelles de soutien de la phase lutéale dans le cadre

de la procréation médicalement assistée (PMA) avec la dydrogestérone (n=1 036). Les fréquences sont basées sur l'approximation la plus prudente.

<b>Classes d'organes selon la base de données MedDRA</b>	<b>Très fréquent ≥ 1/10</b>	<b>Fréquent ≥ 1/100 à &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000</b>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)				Développement de tumeurs progestatif-dépendantes (p. ex. méningiome)*
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique*
Affections psychiatriques			Humeur dépressive	
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Migraine/mal de tête	Vertiges	Somnolence
Affections gastro-intestinales		Nausées Vomissements Douleur abdominale		
Affections hépatobiliaires			Altération de la fonction hépatique (avec ictère, asthénie ou malaise général et douleur abdominale)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite allergique (p. ex. rash, prurit, urticaire)	Angioœdème*
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignement vaginal	Troubles de la menstruation (notamment métrorragie, ménorragie, oligoménorrhée, aménorrhée, dysménorrhée et menstruations irrégulières) Mastalgie/sensibilité à la pression		Gonflement des seins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Œdème
Investigations			Gain de poids	

\* Les effets indésirables signalés spontanément, mais non observés dans des études cliniques, ont été classés comme "rares", parce que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la fréquence estimée n'est pas supérieure à 3/x, où x=3 483 (le nombre total de patientes dans les études

cliniques).

*Effets indésirables pouvant survenir lors de traitement œstroprogestatif (voir également la rubrique 4.4 et les informations sur le médicament de l'œstrogène) :*

- Cancer du sein, hyperplasie endométriale, carcinome endométrial, cancer de l'ovaire
- Carcinome ovarien :  
L'utilisation d'une monothérapie œstrogénique ou d'un THS combiné œstroprogestatif est associée à une légère augmentation du risque de diagnostic de carcinome ovarien (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a rapporté une augmentation du risque de carcinome ovarien chez les femmes qui utilisent un THS, par rapport aux femmes qui n'ont jamais utilisé de THS (RR 1,43 ; IC à 95 % 1,31-1,56). Pour les femmes âgées de 50 à 54 ans qui utilisent un THS pendant 5 ans, cela représente environ 1 cas supplémentaire pour 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans qui n'utilisent pas de THS, environ 2 femmes sur 2 000 recevront un diagnostic de carcinome ovarien sur une période de 5 ans.
- Thromboembolie veineuse
- Infarctus du myocarde, coronaropathie, AVC ischémique

#### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

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

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

La dydrogestérone est un médicament très peu toxique. Théoriquement, un surdosage peut entraîner les symptômes suivants : nausées, vomissements, somnolence et vertiges. Il n'y a pas de cas connu de surdosage de dydrogestérone ayant entraîné des séquelles néfastes.

### Traitement

Un traitement spécifique n'est apparemment pas nécessaire. Un traitement symptomatique peut être envisagé en cas de surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : appareil génito-urinaire et hormones sexuelles, Code ATC : G03DB01.

### Mécanisme d'action

La dydrogestérone est un progestatif de synthèse doté d'une biodisponibilité par voie orale qui entraîne une phase sécrétoire de l'endomètre dans un utérus préparé par un œstrogène. Elle protège de l'augmentation du risque d'hyperplasie endométriale et/ou de carcinome endométrial induit par les œstrogènes. La dydrogestérone n'a pas d'activité œstrogène, androgène, anabolisante ou corticoïde.

La dydrogestérone n'inhibe pas l'ovulation. La conception reste donc possible lors d'utilisation de dydrogestérone par des femmes fertiles.

Chez les femmes ménopausées non hystérectomisées, la substitution œstrogénique entraîne une augmentation du risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif prévient ce risque supplémentaire.

### Efficacité et sécurité cliniques

Soutien de la phase lutéale dans le cadre d'une PMA (procréation médicalement assistée) :

*Une étude comparative multicentrique, randomisée, en double aveugle et à double placebo a été menée pour comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité de 30 mg de dydrogestérone par jour administrés par voie orale à 600 mg de progestérone micronisée par jour administrés par voie intravaginale, pour le soutien lutéal dans le cadre d'un traitement de fécondation in vitro (FIV) (LOTUS I).*

*Une étude multicentrique comparative ouverte et randomisée a été menée pour comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité de 30 mg de dydrogestérone par jour administrés par voie orale à celle de 90 mg de progestérone par jour administrés par voie intravaginale, sous forme de gel Crinone à 8 %, pour le soutien lutéal dans le cadre d'un traitement de fécondation in vitro (FIV) (LOTUS II).*

Ces études ont démontré la non-infériorité du traitement par la dydrogestérone administrée par voie orale par rapport à la progestérone micronisée administrée par voie intravaginale, selon la présence de battements cardiaques fœtaux à 12 semaines de grossesse (semaine gestationnelle 10).

Dans la population étudiée, on a observé des taux de grossesse de 37,6 % et 33,1 % (LOTUS I) contre 36,7 % et 34,7 % (LOTUS II) à 12 semaines de grossesse (semaine gestationnelle 10). La différence de taux de conception entre deux groupes était de 4,7 (IC 95 %, -1,2 ; 10,6) dans LOTUS I et de 2,0 (IC à 95 %, -4,0 ; 8,0) dans LOTUS II.

Dans l'échantillon de sécurité de 1 029 femmes (LOTUS I) et de 1 030 femmes auxquelles au moins une dose du médicament de l'étude a été administrée, l'incidence des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIT) était similaire dans les deux groupes de traitement.

En raison de la nature de l'indication et de la population étudiée, on peut s'attendre à un certain nombre d'avortements précoces et de fausses couches. En particulier jusqu'à 12 semaines de grossesse (semaine gestationnelle 10), le taux de grossesse attendu est d'environ 35 %.

Le profil de sécurité observé dans les deux études LOTUS est cohérent avec le profil connu de la dydrogestérone pour le groupe cible et l'indication du traitement.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale d'un comprimé à 10 mg de dydrogestérone, la dydrogestérone est rapidement absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales valent respectivement environ 3,2 ng/mL et 57 ng/mL pour la dydrogestérone et le métabolite actif 20 $\alpha$ -dihydrodydrogestérone (DHD) ; les valeurs médianes du  $t_{max}$  sont respectivement 0,75 h et 1,75 h. Les biodisponibilités absolues (ASC) valent respectivement environ 9,1 ng.h/mL et 220 ng.h/mL pour la dydrogestérone et la DHD.

La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (20 mg par voie orale versus 7,8 mg par perfusion intraveineuse) est de 28 %.

Après une prise unique, l'ingestion d'aliments peut retarder la concentration plasmatique maximale de dydrogestérone d'environ 1 heure, ce qui entraîne une diminution d'environ 20 % de la concentration plasmatique maximale de dydrogestérone, sans modification du niveau d'exposition à la dydrogestérone et à la DHD.

L'effet observé de la consommation concomitante d'aliments sur le pic de concentration plasmatique n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Par conséquent, le comprimé à 10 mg de dydrogestérone peut être pris en même temps que des aliments.

#### Distribution

Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 1 400 L. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.

#### Biotransformation

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Des données *in vitro* montrent que la principale voie métabolique générant la DHD est catalysée dans le cytosol humain par l'aldocéto-réductase 1C (AKR 1C). À côté de cette métabolisation cytosolique, il y a des transformations métaboliques par des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), presque exclusivement via le CYP3A4, avec la formation de plusieurs métabolites moins importants. Après l'administration, le taux du principal métabolite actif, la DHD, atteint sa concentration maximale en même temps que la dydrogestérone. Le taux plasmatique de DHD est nettement plus élevé que celui de la molécule mère. Les rapports de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la DHD et de la dydrogestérone valent respectivement 25 et 20. La demi-vie terminale moyenne de la dydrogestérone et de la DHD est d'environ 15 heures. Une caractéristique commune à tous les métabolites caractérisés est la conservation de la configuration 4,6-diène-3-one de la molécule mère et l'absence de 17 $\alpha$ -hydroxylation. Cela explique l'absence d'effets œstrogéniques et androgéniques de la dydrogestérone.

#### Élimination

Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans l'urine. La clairance plasmatique totale est de 6,4 L/minute. L'excrétion est complète en 72 heures. La DHD est principalement présente dans l'urine sous forme de conjugué à l'acide glucuronique.

#### Dépendance dose/temps

La pharmacocinétique d'une dose unique et de doses répétées est linéaire dans une plage de doses orales de 2,5 à 20 mg. La comparaison de la cinétique d'une dose unique et de doses répétées montre que la pharmacocinétique de la dydrogestérone et de la DHD n'est pas modifiée par des doses répétées. L'état d'équilibre est généralement atteint après 3 jours de traitement.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en administration unique et en administrations répétées, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Des études sur les effets reprotoxiques chez le rat montrent une augmentation de l'incidence des mamelons proéminents (entre les jours 11 et 19 de la période d'allaitement) et des cas d'hypospadias chez les rats mâles à des doses élevées (> 80 fois l'exposition chez l'humain). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Les données de sécurité limitées chez l'animal indiquent que la dydrogestérone a un effet de prolongation de la mise-bas, ce qui est cohérent avec l'activité progestative.

#### Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que la dydrogestérone peut présenter un risque pour le milieu aquatique. Les médicaments qui ne sont plus utilisés ne doivent pas être éliminés avec les ordures ménagères ou les eaux usées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou restitué à la pharmacie.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Composition du comprimé :*

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Hypromellose 2910 E464  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium E572

*Composition du pelliculage :*

Lactose monohydraté  
Hypromellose E464  
Dioxyde de titane E171  
Triacétine E1518

**6.2 Incompatibilités**

Aucune.

**6.3 Durée de conservation**

24 mois

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes PVC/PVDC/aluminium.

Dydrogesterone Lotus Pharma Bulgaria est disponible en boîtes de 10, 14, 20, 30 ou 42 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination**

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Lotus Pharma Bulgaria EOOD  
Cherni Vrah No 102d  
Floor 4 Triaditsa District  
1407, Sofia, Bulgarie

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE664430

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE**

## **L'AUTORISATION**

21/05/2025

[A compléter au niveau national]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 05/2025.