

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUPHASTON 10 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Dydrogesteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 111,1 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde und bikonvexe Filmtablette, mit einer Bruchrille mit der Prägung 155 beiderseits der Bruchrille auf einer Seite, zum Einnehmen.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, bei denen eine Gestagentherapie angezeigt ist:

4.1.1 Absoluter oder relativer Progesteronmangel:

Zyklusanomalien infolge Corpus luteum Insuffizienz

Dysmenorrhoe

Endometriose

4.1.2 Hormonsubstitutionstherapie

Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution nach der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus.

Duphaston 10 mg – Filmtabletten werden angewendet bei erwachsenen Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene:

Progesteronmangelzustände:

Bei Zyklusanomalien infolge Corpus luteum Insuffizienz:

10 mg bis 20 mg Dydrogesteron (1 bis 2 Filmdoublets) täglich, beginnend mit der zweiten Zyklushälfte, bis zum ersten Tag des nächsten Zyklus. Der Tag des Einnahmebeginns sowie die Anzahl der Einnahmetage hängt von der individuellen Zykluslänge ab.

Bei Dysmenorrhoe:

10 mg bis 20 mg Dydrogesteron (1 bis 2 Filmdoublets) pro Tag vom 5.-25. Zyklustag.

Bei Endometriose:

10 mg bis 30 mg Dydrogesteron (1 bis 3 Filmdoublets) pro Tag vom 5.-25. Zyklustag oder kontinuierlich.

Hormonsubstitutionstherapie:

- Kontinuierlich sequenzielle Therapie (28 Tage-Zyklus):
Bei kontinuierlicher Estrogensubstitution wird 1 Tablette Dydrogesteron 10 mg während der letzten aufeinanderfolgenden 14 Tage eines jeden 28-tägigen Zyklus sequenziell verabreicht.
- Zyklische Therapie (21 Tage-Zyklus):
Bei zyklischer Estrogensubstitution, gewöhnlich über 21 Tage mit einem behandlungsfreien Intervall von 7 Tagen, wird 1 Tablette Dydrogesteron 10 mg während der letzten 12 - 14 aufeinanderfolgenden Tage der Estrogentherapie verabreicht.

Abhängig vom klinischen Ansprechen, kann die Dosis im weiteren Verlauf auf 20 mg Dydrogesteron pro Tag angepasst werden.

Nach Absetzen von Dydrogesteron kommt es zu einer Entzugsblutung.

Sowohl zu Beginn als auch bei Fortsetzung der Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste Therapiedauer (siehe auch Abschnitt 4.4) anzuwenden.

Patientinnen, die von einer anderen kontinuierlich sequenziellen oder zyklischen Hormonersatztherapie wechseln, sollen den 28-Tage-Zyklus des vorigen Regimes beenden und anschließend die Behandlung beginnen.

Patientinnen, die noch keine Hormonersatztherapie angewendet haben, können mit der Behandlung jederzeit beginnen.

Falls eine Dosis vergessen wurde, wird empfohlen, die vergessene Tablette so bald als möglich einzunehmen. Wenn jedoch bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt einzunehmen, ohne die vergessene Tabletteneinnahme nachzuholen. Die Möglichkeit von Durchbruch- oder Schmierblutungen kann erhöht sein.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Bei Einnahme von höheren Dosen sind die Tabletten gleichmäßig über den Tag verteilt einzunehmen.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre:

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet für Dydrogesteron vor Einsetzen der Menarche. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dydrogesteron sind bei Jugendlichen von 12 – 18 Jahren bisher nicht etabliert. Derzeit verfügbare Daten sind im Abschnitt 5.1 beschrieben, aber es kann keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte oder vermutete progesteronabhängige Neoplasmen (z.B. Meningiom)
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Dubin-Johnson-Syndrom (konstitutionelle Hyperbilirubinämie)
- Rotor-Syndrom (idiopathische Hyperbilirubinämie)
- Idiopathischer Schwangerschaftsikerus
- Vorausgegangene oder bestehende Lebertumore
- Nicht abgeklärte Genitalblutungen
- Herpes gestationis
- vorangegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse, Thrombophlebitiden oder kardiovaskuläre Erkrankungen
- Für die kombinierte Behandlung mit einem Estrogenmonopräparat sind die Gegenanzeigen für die Anwendung von Estrogenen in Kombination mit Gestagenen (wie z.B. Dydrogesteron) zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor dem Einsatz von Duphaston bei Blutungen muss die Ätiologie der Blutung abgeklärt werden. In den ersten Behandlungsmonaten können Durchbruch- und Schmierblutungen auftreten. Kommt es im Laufe der Behandlung zu Durchbruch- oder Schmierblutungen oder bleiben diese nach Abbruch der Behandlung bestehen, sollte der Ursache nachgegangen werden. Dies kann auch eine Endometriumbiopsie beinhalten, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.

Bei Langzeitbehandlung mit Duphaston soll sich jede Patientin in regelmäßigen Abständen gynäkologisch untersuchen lassen.

Zustände, die einer Überwachung bedürfen:

Wenn eine der nachfolgenden Erkrankungen vorliegt, früher aufgetreten ist und/oder sich während einer Schwangerschaft oder vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert hat, soll

die Patientin sorgfältig überwacht werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass besonders diese Krankheiten während der Behandlung mit Duphaston wieder auftreten oder sich verschlechtern können, und die Beendigung der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden:

- Porphyrie
- Depression
- abnormale Leberwerte aufgrund akuter oder chronischer Lebererkrankung

Da Gestagene zu einer geringfügigen Wasserretention führen können, bedürfen Zustände, welche dadurch beeinflusst werden können, wie z.B. Epilepsie, Migräne, Asthma bronchiale oder Nieren- und Herzinsuffizienz einer sorgfältigen Überwachung.

Ebenso sollten Patientinnen mit Hypertonie, multipler Sklerose oder Hyperkalzämie vor allem zu Beginn der Behandlung engmaschig kontrolliert werden.

Bei latentem oder manifestem Diabetes mellitus sind regelmäßige Kontrollen angezeigt.

Nach Abklingen einer Virushepatitis sollte ein Abstand von 6 Monaten bis zur Anwendung von Dydrogesteron eingehalten werden.

Gründe für das sofortige Absetzen sind:

erstmaliges Auftreten migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen; Anzeichen von Thromboembolien, Stenokardien, starker Blutdruckanstieg; Cholestase, Ikterus, Hepatitis, Juckreiz; Zunahme epileptischer Anfälle; plötzliche Seh- oder Hörstörungen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat und sollte daher von Patienten mit den seltenen erblich bedingten Stoffwechselstörungen wie Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Zusätzlich zu den oben genannten, treffen die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Dydrogesteron in der Indikation „Zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung bei nicht-hysterektomierten Frauen nach der Menopause“ zu:

Siehe auch entsprechenden Abschnitt der Fachinformation des Estrogenpräparates.

Eine Hormonersatztherapie sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine Hormonersatztherapie sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Belege über die Risiken im Zusammenhang mit einer HRT in der frühen Menopause sind limitiert. Dennoch kann das Nutzen/Risiko Verhältnis aufgrund des niedrigeren absoluten Risikos bei jüngeren Frauen besser sein als bei älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen:

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonersatztherapie (HRT) ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung

(einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe auch „Brustkrebs“ weiter unten im Text). Die Untersuchungen, einschließlich entsprechender bildgebender Verfahren wie z.B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom:

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wenn Estrogene über einen längeren Zeitraum allein verabreicht werden. Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens bei nicht hysterektomierten Frauen über mindestens 12 Tage pro 28 tägigen Zyklus oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen verhindert dieses mit der Estrogen-Monotherapie zusammenhängende Risiko.

Brustkrebs:

Die gesamten bekannten Daten zeigen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen Therapie erhalten. Dies gilt auch für eine Estrogen-Monotherapie und ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie: Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung, die Women's Health Initiative Study (WHI), und eine Meta-Analyse von prospektiven epidemiologischen Studien zeigen nach etwa 3 (1-4) Jahren Therapiedauer einheitlich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Kombination als HRT anwenden (siehe auch Abschnitt 4.8). Ergebnisse einer großen Meta-Analyse zeigen, dass das erhöhte Risiko nach dem Beenden der Behandlung mit der Zeit abnimmt. Die Zeit, bis das erhöhte Risiko zum Ausgangswert zurückkehrt, hängt von der Dauer der vorhergehenden HRT-Behandlung ab. Wenn die HRT-Behandlung länger als 5 Jahre gedauert hat, kann das erhöhte Risiko über 10 oder mehr Jahre bestehen bleiben.

Eine HRT, besonders eine Estrogen-Gestagen-kombinierte Behandlung, erhöht die Dichte mammographischer Aufnahmen, was die radiologische Detektion von Brustkrebs beeinträchtigen kann.

Ovarialkarzinomrisiko:

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder

geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolien (VTE):

Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fachen Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z.B. einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden. Das Auftreten eines solchen thromboembolischen Ereignisses ist im ersten Jahr der HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt.

Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen. Bei diesen Patientinnen ist eine HRT daher kontraindiziert.

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine VTE sind: Anwendung von Estrogenen, höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisation, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Schwangerschaft/Zeit nach der Geburt, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikose bei einer VTE.

Wie bei allen post-operativen Patienten sind prophylaktischen Maßnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen größte Bedeutung beizumessen. Wenn nach einer geplanten Operation mit einer längeren Ruhigstellung zu rechnen ist, wird eine vorübergehende Unterbrechung der HRT vier bis sechs Wochen vor dem Eingriff empfohlen. Die Behandlung soll erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

Bei Frauen mit keiner VTE in der persönlichen Krankengeschichte, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Krankengeschichte eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, sollte nach sorgfältiger Beratung über die Einschränkungen (nur ein Teil der thrombophilen Erkrankungen wird während eines Screenings erkannt) ein Screening angeboten werden. Wird eine thrombophile Erkrankung identifiziert, die isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern oder schwerwiegend ist (wie z.B.; C-Protein-, S-Protein- oder Antithrombin-Störungen oder eine Kombination dieser Störungen), ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Frauen, die bereits eine chronische antikoagulative Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko einer HRT sorgfältig abgewogen werden.

Die Behandlung ist sofort abzubrechen, wenn Symptome einer VTE auftreten. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sofort eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses auftreten (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe).

Koronare Herzerkrankung (KHK):

Aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz gegen einen Myokardinfarkt, bei Frauen mit oder ohne vorbestehender KHK, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen- oder Estrogen-Monotherapie erhielten.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie: Das relative Risiko für eine KHK ist während einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie leicht erhöht. Da das grundlegende absolute Risiko einer KHK stark vom Alter abhängt, ist die Zahl zusätzlicher Fälle einer KHK auf Grund einer

Estrogen-Gestagen-Therapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit dem Alter an.

Schlaganfall:

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen- und eine Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fachen Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Zeit seit der Menopause. Dennoch, da das grundlegende Schlaganfallrisiko stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Frauen, die eine HRT erhalten, mit dem Alter an.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro Daten zeigen, dass der hauptsächliche Stoffwechselweg, aus dem der pharmakologisch aktive Metabolit 20 α -Dihydrodydrogesteron (DHD) hervorgeht, im humanen Cytosol durch die Aldo-Keto-Reduktase 1C (AKR 1C) katalysiert wird. Neben dem Metabolismus im Zellinneren, sind auch Cytochrom P450 Isoenzyme (CYPs) bzw. fast ausschließlich CYP3A4 an der Verstoffwechselung beteiligt, wobei einige unbedeutendere Metaboliten entstehen. Der Hauptmetabolit DHD ist Substrat für die Verstoffwechselung durch CYP3A4.

Daher kann der Metabolismus von Dydrogesteron und DHD durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die bekanntermaßen CYP-Enzyme induzieren, beschleunigt werden, wie z.B. durch Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), Antiinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und pflanzliche Präparate, wie z.B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Baldrianwurzel, Salbei oder Ginkgo biloba.

Ritonavir und Nelfinavir, beide bekanntermaßen starke Inhibitoren der Cytochrom-Enzyme, zeigen dagegen induzierende Eigenschaften, wenn sie gemeinsam mit Steroidhormonen verabreicht werden.

Klinisch kann sich ein beschleunigter Abbau von Dydrogesteron in einer herabgesetzten Wirkung bemerkbar machen.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Dydrogesteron und DHD Arzneimittel metabolisierende CYP-Enzyme in klinisch relevanten Konzentrationen weder hemmen noch induzieren.

Die Wirkung von Antidiabetika kann durch Gestagene vermindert werden.

Schwangerschaftstests, die auf HCG-Bestimmung im Harn oder auf Progesteron-Bestimmung im Plasma beruhen, werden durch Dydrogesteron nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Wenn es während der Behandlung mit Dydrogesteron zu einer Schwangerschaft kommt, ist der behandelnde Arzt zu konsultieren. Schätzungsweise kann für ca. 10 Millionen Schwangerschaften eine in-Utero-Exposition der Feten mit Dydrogesteron angenommen werden. Bis zum heutigen Zeitpunkt liegen keine Hinweise vor, dass die Anwendung von Dydrogesteron in der Schwangerschaft schädigende Auswirkungen hat. Bislang sind keine anderen epidemiologischen Daten verfügbar.

Einige Gestagene werden in Literaturberichten mit einem erhöhten Risiko für Hypospadien in Zusammenhang gebracht. Jedoch kann aufgrund von Confoundern (Störfaktoren) während der Schwangerschaft keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden, ob Gestagene zur Entstehung von Hypospadien beitragen.

Klinische Studien, in welchen eine begrenzte Anzahl Frauen in der frühen Schwangerschaft mit Dydrogesteron behandelt wurden, haben kein erhöhtes Risiko gezeigt. Bislang sind keine anderen epidemiologischen Daten verfügbar.

Die Auswirkungen in Tierstudien zur embryo-fetalen und postnatalen Entwicklung stimmen mit dem pharmakologischen Profil überein. Unerwartete Auswirkungen traten nur bei Expositionen auf, die die maximale humane Exposition beträchtlich überstieg, was eine geringe klinische Relevanz darstellt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Es liegen keine Daten zur Exkretion von Dydrogesteron in die Muttermilch vor. Erfahrungen mit anderen Gestagenen deuten darauf hin, dass Gestagene und ihre Metaboliten in kleinen Mengen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Dydrogesteron während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität:

Es gibt keine Hinweise, dass Dydrogesteron die Fertilität unter therapeutischen Dosen beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Duphaston hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dydrogesteron kann selten leichte Müdigkeit und/oder Schwindel verursachen, besonders in den ersten paar Stunden nach Einnahme. Daher sollten Verkehrsmittel und Maschinen nur mit Vorsicht bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dydrogesteron in Anwendungsgebieten ohne Estrogengabe behandelt wurden, waren Migräne/Kopfschmerzen, Nausea, Blutungsstörungen und Brustschmerzen/Spannung.

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit den unten angegebenen Häufigkeiten in klinischen Studien mit Dydrogesteron in Anwendungsgebieten ohne Estrogenen (n = 3.483) und/oder im Rahmen der Marktbeobachtung berichtet:

Organsystemklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):			Größenzunahme gestagenabhängiger Tumore (z.B. Meningiom*)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Hämolytische Anämie*
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Migräne / Kopfschmerzen	Schwindel	Müdigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	
Leber-und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen (mit Ikterus, Asthenie oder Malaise und abdominellen Schmerzen)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		allergische Dermatitis (z.B. Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria)	Angioödem*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungsstörungen (einschließlich Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, Dysmenorrhoe und unregelmäßige Blutungen Brustschmerzen/Spannung		Brustschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

* Nebenwirkungen von Spontanmeldungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, wurden der Häufigkeit „selten“ zugeordnet, aufgrund der Tatsache, dass das obere Limit des 95% Konfidenzintervalls der Häufigkeitsschätzung nicht höher als $3/x$ ist, wobei $x = 3.483$ (Gesamtzahl der beobachteten Teilnehmer in klinischen Studien).

Leber- und Gallenerkrankungen:

Das Risiko für Gallensteinbildung kann erhöht sein.

Weitere gestagenabhängige Nebenwirkungen sind Wadenkrämpfe.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Estrogen-Gestagenbehandlung auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Brustkrebs, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom
- Venöse Thromboembolien
- Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die verfügbaren Daten im Hinblick auf Überdosierung beim Menschen sind limitiert. Dydrogesteron wurde bei oraler Anwendung (bislang maximal eingenommene tägliche Dosis beim Menschen 360 mg) gut vertragen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Nach Absetzen des Arzneimittels empfiehlt sich eine symptomatische Therapie. Mit einer Abbruchblutung muss gerechnet werden. Diese Aussagen gelten auch für die Überdosierung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene, Pregnadien-Derivate

ATC-Code: G03D B01

Dydrogesteron ist ein oral wirksames Gestagen, das sich nur durch seine Retrostruktur von Progesteron, dem Corpus luteum-Hormon, unterscheidet. Dementsprechend sind die

biologischen Wirkungen von Dydrogesteron nahezu identisch mit denen des körpereigenen Progesterons.

Dydrogesteron ist zur Behandlung eines relativen oder absoluten Mangels an Progesteron geeignet, es hat keine androgenen, estrogenen, kortisonartigen, maskulinisierenden oder virilisierenden Eigenschaften, entsprechende Nebenwirkungen sind daher nicht zu erwarten.

Dydrogesteron hat keine thermogenetischen Eigenschaften, d.h. der biphasische Zyklus und die Basaltemperatur werden im therapeutischen Dosisbereich nicht beeinflusst.

Dydrogesteron löst an dem unter der Wirkung von Estrogenen proliferierten Endometrium die Umwandlung in die Sekretionsphase aus, es schützt daher vor dem bei Estrogensubstitution erhöhten Risiko einer Hyperplasie und eines Endometriumkarzinoms.

Jugendliche unter 18 Jahren:

Es liegen begrenzt klinische Daten von Jugendlichen unter 18 Jahren vor, aus denen hervorgeht, dass Dydrogesteron Symptome der Dysmenorrhoe in vergleichbarem Ausmaß wie bei Erwachsenen lindert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach Einnahme wird Dydrogesteron schnell resorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) zwischen 0,5 und 2,5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron liegt bei 28% (orale Dosis von 20 mg versus 7,8 mg i.v. Infusion).

Die folgende Tabelle zeigt die pharmakokinetischen Parameter von Dydrogesteron (D) und 20 α -Dihydrodydrogesteron (DHD) nach einmaliger Gabe von 10 mg Dydrogesteron.

	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,1	53,0
AUC _{inf} (ng·h/ml)	7,7	322,0

Verteilung:

Nach intravenöser Gabe von Dydrogesteron liegt das Verteilungsvolumen im Steady State bei ungefähr 1.400 l. Dydrogesteron und DHD werden zu mehr als 90% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation:

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron rasch zu DHD metabolisiert. Der höchste Blutspiegel des Hauptmetaboliten von Dydrogesteron, 20 α -Dihydrodydrogesteron (DHD), ist 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Plasmakonzentration von DHD ist wesentlich höher als die der Ausgangssubstanz. Das Verhältnis von DHD zu Dydrogesteron für die AUC (Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve) beträgt ungefähr 40 und für C_{max} (maximale Plasmakonzentration)

25. Die mittleren Eliminations-Halbwertszeiten von Dydrogesteron und DHD variieren zwischen 5 und 7 bzw. zwischen 14 und 17 Stunden.

Als gemeinsames Merkmal weisen alle beschriebenen Metabolite die 4,6-dien-3-on-Konfiguration der Ausgangssubstanz auf, wohingegen eine 17 α - Hydroxylierung nicht auftritt. Dies erklärt das Nichtvorhandensein estrogener und androgener Aktivität.

Elimination:

Nach oraler Gabe von markiertem Dydrogesteron werden durchschnittlich 63% mit dem Urin ausgeschieden. Die totale Plasma-Ausscheidung beträgt 6,4 l/min. Nach 72 Stunden ist die Ausscheidung abgeschlossen. DHD liegt im Urin hauptsächlich als Glucuronsäurekonjugat vor.

Dosis / Zeitabhängigkeit:

Die Pharmakokinetik nach einzelner und mehrfacher Gabe ist im oralen Dosisbereich von 2,5 mg bis 10 mg linear. Der Vergleich der Kinetik nach einmaliger und wiederholter Gabe zeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Dydrogesteron und DHD aufgrund wiederholter Einnahme nicht verändert. Der Steady State war nach 3 Behandlungstagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten ein erhöhtes Auftreten von hervorstehenden Brustwarzen (im Alter zwischen Tag 11 und Tag 19) und Hypospadien bei männlichen Nachkommen unter hohen Dosierungen, die nicht vergleichbar sind mit Expositionen beim Menschen. Das aktuelle Risiko für das Auftreten von Hypospadien beim Menschen kann in Tierstudien aufgrund von bedeutenden artspezifischen Unterschieden im Stoffwechsel von Ratte und Mensch nicht ermittelt werden.

Limitierte Sicherheitsdaten aus Tierstudien deuten darauf hin, dass Dydrogesteron einen verzögernden Effekt auf die Entbindung hat. Dies steht in Übereinstimmung mit der gestagenen Aktivität von Dydrogesteron.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Maisstärke, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat;

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400 sowie Farbstoff Titandioxid E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Al-Folie zu 14, 20 und 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-15953

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG:

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.09.1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig