

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duphaston® 10 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Dydrogesteron.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 111,1 mg Lactose- Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Runde, bikonvexe, weiße Filmtablette (Ø 7 mm) mit Bruchkerbe. Die Tablette trägt einseitig den Aufdruck „155“ beidseits der Bruchkerbe.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Duphaston 10 mg wird angewendet bei Frauen mit:

**Progesteronmangelzuständen:** Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten **Hormonersatztherapie:** Duphaston 10 mg dient zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung bei nicht-hysterektomierten Frauen mit Beschwerden, die auf die natürlich einsetzende oder operativ herbeigeführte Menopause zurückzuführen sind. Im Rahmen der Hormonersatztherapie wirkt es dem Estrogeneinfluss auf das Endometrium entgegen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Zum Einnehmen.

Dosierung, Behandlungsschema und Therapiedauer sollten sich an der Stärke der Symptome und am klinischen Ansprechen orientieren.

**Progesteronmangelzustände**, d. h. Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten: 1 bis 2 Filmtabletten täglich, beginnend mit der zweiten Zyklushälfte bis zum ersten Tag des folgenden Zyklus. Der Tag des Einnahmebeginns sowie die Anzahl der Einnahmetage hängt dabei von der individuellen Zykluslänge ab.

**Hormonersatztherapie**, d. h. zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung bei nicht-hysterektomierten Frauen mit Beschwerden, die auf die natürlich einsetzende oder operativ herbeigeführte Menopause zurückzuführen sind:

- Kontinuierlich sequenzielle Therapie: Kontinuierliche Anwendung eines Estrogens; sequenzielle Ergänzung von 10 mg Dydrogesteron für die letzten 14 Tage eines jeden 28- Tage-Zyklus
- Zyklische Therapie: Zyklische Anwendung eines Estrogens mit einem behandlungsfreien Intervall, wobei üblicherweise an 21 Tagen die Anwendung erfolgt und 7 Tage anwendungsfrei sind. Für die letzten 12–14 Tage der Estrogenanwen-

dung wird 1 Tablette Duphaston 10 mg dazu kombiniert

- Abhängig von der klinischen Wirkung kann die Dosierung im weiteren Therapieverlauf auf 20 mg Dydrogesteron pro Tag angepasst werden

Es gibt keinen relevanten Anwendungsbereich von Dydrogesteron vor der Menarche. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dydrogesteron bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren ist bisher nicht belegt. Die zurzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, jedoch kann keine Empfehlung für eine Dosierung gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Zur Einnahme

Bei täglicher Einnahme von 1 Filmtablette wird empfohlen, die Tagesdosis immer zur gleichen Tageszeit, z. B. immer morgens oder immer abends einzunehmen. Bei täglicher Einnahme von 2 Filmtabletten wird empfohlen, diese einmal morgens und einmal abends einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte gestagenabhängige Tumore bzw. ein entsprechender Verdacht
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- vaginale Blutungen ungeklärter Ursache
- Gegenanzeigen für die Anwendung von Estrogenen sollten berücksichtigt werden, wenn diese in Kombination mit Dydrogesteron angewendet werden
- schwere akute und chronische Lebererkrankungen sowie Störungen im Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe (z. B. Dubin-Johnson-, Rotor-Syndrom)
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren
- Thrombophlebitis und thromboembolische Erkrankungen

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Duphaston 10 mg zur Behandlung unregelmäßiger Blutungen verordnet, sollte vorher die Ursache dieser Blutungen diagnostisch abgeklärt sein.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Behandlungsmenat auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten oder nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

#### **Situationen, die eine Überwachung erfordern**

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen während einer Therapie mit Duphaston 10 mg

wieder auftreten oder sich verschlechtern können und ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden:

- Porphyrie
- Depression
- pathologische, durch eine akute oder chronische Lebererkrankung verursachte Leberfunktionswerte
- cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus

Dydrogesteron scheint im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Blutdruck bei normotensiven Frauen zu haben. Wenn sich jedoch während der Anwendung von Duphaston 10 mg ein bleibender, klinisch signifikanter Bluthochdruck entwickelt, ist es ratsam, Duphaston 10 mg abzusetzen und die Hypertonie zu behandeln.

In höheren Dosen ist Vorsicht geboten bei:

- zerebralem Apoplex (auch in der Anamnese)

#### **Meningeom**

In Verbindung mit der Anwendung von Dydrogesteron wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzelne und multiple) berichtet. Die Patientinnen sollten gemäß der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, müssen alle Dydrogesteron-haltigen Behandlungen abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Abbruch der Behandlung wurde ein Schrumpfen des Tumors beobachtet.

#### **Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen die Einnahme von Dydrogesteron in Kombination mit einem Estrogen im Rahmen einer Hormonersatztherapie (HRT)**

Bitte beachten Sie auch die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in der Produktinformation des Estrogenpräparats.

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

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei der Behandlung der prämenopausalen Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Frauen günstiger sein als bei älteren.

#### **Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen**

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer 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 „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie z. B. Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

### Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens wie Dydrogesteron für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

### Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie: Im Rahmen der randomisierten placebokontrollierten Studie (Women's Health Initiative Study (WHI)) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen HRT-Anwendung abhängig ist. Wurde die HRT länger als 5 Jahre angewendet, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken 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-Monotherapie 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 niedriger ist.

### Venöse Thromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3–3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, v. a. für tiefe Venen-

thrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

- Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert.
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE. Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.
- Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (Es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.
- Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulantien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.
- Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

### Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen

und Gestagen zurückgehen, bei gesunden Frauen kurz nach der Menopause sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

### Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

### Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch:

Die Therapie ist bei Vorliegen einer Gegenanzeige sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- migräneartige oder ungewohnt starke Kopfschmerzen
- akute Sehstörungen

### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Duphaston 10 mg nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro Daten belegen, dass durch den metabolischen Abbau mittels Aldo-Keto Reduktase 1C (AKR 1C) im menschlichen Zytosol der pharmakologisch aktive Metabolit 20 $\alpha$  Dihydrodydrogesteron (DHD) gebildet wird. Neben dem zytosolischen Metabolismus erfolgen auch Transformationen durch Cytochrome-P450Isoenzyme (CYPs) – hier fast ausschließlich durch CYP3A4, wodurch mehrere kleinere Metaboliten entstehen. Der aktive Hauptmetabolit DHD wird durch CYP3A4 metabolisiert.

Daher kann der Dydrogesteron- und DHD-Metabolismus durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen erhöht werden, die bekannt dafür sind, CYP – Enzyme zu induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz) und pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Salbei oder Gingko biloba enthalten.

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Klinisch kann ein gesteigerter Metabolismus von Dydrogesteron zu einer verminderten Wirkung führen.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Dydrogesteron und DHD in klinisch relevanten Konzentrationen keinen inhibitorischen oder induzierenden Effekt auf Arzneistoff – metabolisierende Enzyme des CYP (Cytochrom P450)-Systems haben.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Duphaston 10 mg ist zur Anwendung in der Schwangerschaft nicht zugelassen.

Schätzungen zufolge waren mehr als 10 Millionen Schwangerschaften der Wirkung von Dydrogesteron ausgesetzt. Bis jetzt gibt es keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen durch die Anwendung von Dydrogesteron während der Schwangerschaft.

Für einige Gestagene ist in der Literatur eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hypospadien berichtet worden. Aufgrund von Confoundern (Störfaktoren) während der Schwangerschaft kann keine endgültige Schlussfolgerung darüber getroffen werden, wie hoch der Risikobeitrag dieser Gestagene zum Auftreten von Hypospadien tatsächlich ist. Klinische Studien, in denen eine begrenzte Zahl von Frauen früh in der Schwangerschaft mit Dydrogesteron behandelt wurde, zeigten keinerlei Risikoerhöhung.

Andere epidemiologische Daten sind bislang nicht verfügbar.

Die Beobachtungen im Rahmen präklinischer Studien zur embryonalen, fötalen und postnatalen Entwicklung waren in Übereinstimmung mit dem pharmakologischen Profil. Unerwünschte Wirkungen traten erst in Dosierungen auf, die die maximale Dosierung beim Menschen beträchtlich überstiegen und sind daher von untergeordneter Bedeutung in der klinischen Anwendung (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Dydrogesteron in die Muttermilch vor. Erfahrungen mit anderen Gestagenen weisen darauf hin, dass Gestagene und ihre Metabolite in kleinen Mengen in die Muttermilch übergehen. Ob ein Risiko für das gestillte Kind besteht, ist nicht bekannt. Daher sollte Duphaston 10 mg in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### Fertilität

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Dydrogesteron in therapeutischer Dosis die Fertilität verringert.

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

Duphaston 10 mg hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Duphaston 10 mg können Beschwerden auftreten, wie sie auch in der frühen Phase der Schwangerschaft vorkommen, so Appetitlosigkeit, Magendruck, Brechreiz, Ödeme und Gewichtszunahme, nervöse Unruhe, Schwindel, Verschlechterung der Stimmung und Waden-

krämpfe. Diese Beschwerden verschwinden, wenn die Behandlung abgesetzt wird.

In klinischen Studien zu Indikationen ohne Estrogenanwendung waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patientinnen unter Dydrogesteron -Behandlung Migräne/Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutungsstörungen und Schmerzen/Empfindlichkeit der Brust.

Über folgende unerwünschte Nebenwirkungen wurde in den angegebenen Häufigkeiten während klinischer Studien zu Indikationen ohne Estrogenanwendung (n = 3.483) und spontan berichtet:

Siehe Tabelle

### Nebenwirkungen bei Jugendlichen

Basierend auf Berichten aus dem Spontanmeldesystem und limitierten Daten aus klinischen Studien wird ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen erwartet, wie das bei Erwachsenen beobachtete.

### Nebenwirkungen, die mit einer kombinierten Therapie aus Estrogen und Gestagen in Verbindung gebracht werden (für weitere Informationen siehe 4.4 und Fachinformation des Estrogenpräparates)

- Brustkrebs, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom
- venöse Thromboembolien
- Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall

Systemorganklassen nach MedDRA	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)	Selten (> 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*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen/Migräne	Schwindel	Schläfrigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktion (mit Asthenie oder Unwohlsein, Ikterus und abdominellen Schmerzen)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Dermatitis (z. B. Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria)	Angioödeme*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungsstörungen (inklusive Metrorrhagie, Menorrhagie, Oligo-/Amenorrhoe, Dysmenorrhoe und unregelmäßige Menstruationsblutungen), Schmerzen/ Empfindlichkeit der Brüste		Vergrößerung der Brüste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

\* Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, wurden der Häufigkeit „Selten“ zugeordnet, da das obere Limit des 95% Konfidenzintervalls der Häufigkeitsschätzung nicht höher als 3/x ist, wobei x = 3.483 ist (Gesamtzahl der Probanden in klinischen Studien).

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 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. Die Behandlung sollte sich an den Symptomen orientieren.

Diese Aussagen gelten auch für die Überdosierung bei Kindern.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagen (Retroprogesteron), ATC-Code: G03DB01

Dydrogesteron ist ein oral wirksames Gestagen, welches eine volle sekretorische Transformation des unter Estrogeneinfluss aufgebauten Endometriums bewirkt und somit das unter Estrogeneinfluss erhöhte Risiko für Endometriumhyperplasie und/oder Endometriumkarzinom deutlich reduziert. Dydrogesteron weist keine estrogenen, androgenen, thermogenen, anabolen oder kortikoiden Aktivität auf.

### Jugendliche

Limitierte Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die Wirkung von Dydrogesteron bei der Linderung von Symptomen der Dysmenorrhoe, des prämenstruellen Syndroms, der dysfunktionellen Uterusblutung und bei Zyklusunregelmäßigkeiten bei Patientinnen unter 18 Jahren mit der Wirkung bei Erwachsenen vergleichbar ist.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell resorbiert ( $t_{max}$  zwischen 0,5 und 2,5 h). Die absolute Bioverfügbarkeit von Dydrogesteron (20 mg oral versus 7,8 mg intravenös) liegt bei 28 %.

Die folgende Tabelle zeigt die pharmakokinetischen Parameter von Dydrogesteron (D) und 20  $\alpha$ -Dihydrodydrogesteron (DHD) nach Verabreichung einer Einzeldosis 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 etwa 1400 l. Dydrogesteron und DHD

sind zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Dydrogesteron schnell zu DHD metabolisiert. Die Konzentration des aktiven Hauptmetaboliten DHD erreicht etwa 1,5 h nach Einnahme ihr Maximum. Der Plasmaspiegel von DHD ist wesentlich höher als der der Ausgangssubstanz. Das Verhältnis von DHD zu Dydrogesteron für 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. Ein gemeinsames Merkmal aller Metaboliten ist die Beibehaltung der 4,6 -dien-3-on Konfiguration der Ausgangsverbindung und das Fehlen der 17 $\alpha$ -Hydroxylierung. Dies erklärt das Nichtvorhandensein estrogenen und androgenen Aktivität von Dydrogesteron.

#### Elimination

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

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetik von Ein- und Mehrfachgaben ist im oralen Dosierungsbereich von 2,5 – 10 mg linear. Ein Vergleich der Kinetiken untereinander zeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Dydrogesteron und DHD bei wiederholter Gabe nicht ändert. Ein Steady State ist nach 3 Tagen der Behandlung eingetreten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die aus konventionellen Studien bezüglich der Toxizität von Ein- und Mehrfachdosen, Genotoxizität und potentieller Karzinogenität gewonnen wurden, zeigen keinen Hinweis auf besondere Gefahren für den Menschen.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten haben unter hohen Dosierungen, die mit der Dosierung beim Menschen nicht vergleichbar sind, eine erhöhte Inzidenz von markanten Brustwarzen (zwischen dem 11. und 19. Lebenstag) und Hypospadie bei den männlichen Nachkommen gezeigt. Das tatsächliche Risiko für das Auftreten einer Hypospadie beim Menschen kann aufgrund ausgeprägter Speziesunterschiede im Metabolismus zwischen Ratten und Menschen nicht im Tiermodell bestimmt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA]): Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Maisstärke  
hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister

Originalpackungen mit:  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

Unverkäufliches Muster mit:  
28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen. Nicht mehr benötigte Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder in die Apotheke zurückzubringen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited  
3rd Floor, Kilmore House, Park Lane,  
Spencer Dock, Dublin 1,  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

30782.00.00

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

21.01.1998 / 16.11.2009

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

