SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duphaston 10, filmomhulde tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg dydrogesteron.
Hulpstof met bekend effect: 111,1 mg lactose monohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een ronde, biconvexe, witte filmomhulde tablet (met een diameter van 7 mm), voorzien van een breukstreep, met aan één zijde de inscriptie '155' aan beide kanten van de breukstreep. 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

- Regulering van de cyclus
- Endometriose
- Dysmenorroe
- Infertiliteit, ten gevolge van corpus luteum insufficiëntie
- Ondersteuning van de luteale fase als onderdeel van een ART (Assisted Reproductive Technology) - procedure
- Dreigende miskraam ten gevolge van progesterontekort
- Herhaalde miskraam ten gevolge van progesterontekort

Als cyclische toevoeging aan oestrogeentherapie bij vrouwen met intacte uterus kan Duphaston 10 worden gebruikt:
- ter voorkoming van hyperplasie van het endometrium in de postmenopauze
- bij dysfunctionele uterus bloedingen
- bij secundaire amenorroe

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Voor de behandeling met Duphaston 10 worden de volgende doseringsschema's aanbevolen. De hoeveelheden kunnen worden aangepast naar gelang de ernst van de te behandelen aandoening en de reactie van de individuele patiënten op de therapie.

Regulering van de cyclus
Een cyclusduur van 28 dagen kan worden bereikt door de toediening van 1 tablet Duphaston 10 per dag van de 11de tot de 25ste dag van de cyclus.

Endometriose
1 tot 3 tabletten Duphaston 10 per dag van de 5de tot de 25ste dag van de cyclus of gedurende de hele cyclus. Doseringen van meerdere keren 10 mg per dag dienen verdeeld over de dag te worden gegeven. Het verdient aanbeveling met de hoogste dosering te beginnen.

Dysmenorroe
1 tot 2 tabletten Duphaston 10 per dag van de 5de tot de 25ste dag van de cyclus. Doseringen van meerdere keren 10 mg per dag dienen verdeeld over de dag te worden gegeven. Het verdient aanbeveling met de hoogste dosering te beginnen.

Infertiliteit t.g.v. corpus luteum insufficiëntie
1 tablet Duphaston 10 per dag van de 14e tot de 25e dag van de cyclus.
De behandeling dient gedurende ten minste 6 opeenvolgende cycli te worden voortgezet. Het is raadzaam deze behandeling gedurende de eerste maanden van een eventuele zwangerschap voort te zetten in doseringen zoals deze bij herhaalde miskraam zijn aangegeven.

Ondersteuning van de luteale fase tijdens een ART (Assisted Reproductive Technology) – procedure
3 tabletten Duphaston 10 per dag, startend na het oogsten van de eicellen, gedurende 10 weken tijdens de zwangerschap.

Dreigende miskraam
Aanvangsdosis: 4 tabletten Duphaston 10 ineens gevolgd door elke 8 uur 1 tablet Duphaston 10.
Doseringen van meerdere keren 10 mg per dag dienen verdeeld over de dag te worden gegeven. Het verdient aanbeveling met de hoogste dosering te beginnen.
Wanneer de symptomen niet verdwijnen of gedurende de behandeling weer terugkeren, dient de dosis elke 8 uur verhoogd te worden met 1 tablet Duphaston 10.
De effectieve dosis dient na het verdwijnen van de symptomen gedurende een week te worden aangehouden; daarna kan deze geleidelijk worden verminderd. Indien de symptomen terugkeren, dient de behandeling onmiddellijk te worden hervat met de effectief gebleken dosis.

Herhaalde miskraam
1 tablet Duphaston 10 per dag tot de 20ste week van de zwangerschap, waarna de dosis geleidelijk kan worden verminderd. De behandeling dient bij voorkeur voor de conceptie te beginnen.
Indien zich tijdens de behandeling verschijnselen van dreigende miskraam voordoen, wordt de behandeling voortgezet, zoals onder die indicatie is beschreven.

Disfunctionele uterusbloedingen
De bloeding wordt tot staan gebracht met 2 tabletten Duphaston 10 per dag gedurende 5 tot 7 dagen. Het bloedverlies neemt binnen enkele dagen sterk af. Enkele dagen na het beëindigen van deze behandeling zal een hevige onttrekkingsbloeding optreden, waarvoor de patiënte gewaarschuwd dient te worden.
Volgende hevige bloedingen kunnen worden voorkomen door profylactisch 1 tablet Duphaston 10 per dag van de 11de tot de 25 ste dag van de cyclus voor te schrijven, eventueel gecombineerd met een oestrogeen gedurende 2 tot 3 cycli. Daarna wordt de behandeling stopgezet, zodat kan worden nagegaan of de patiënte weer een normale cyclus heeft.

Secundaire amenorroe
1 of 2 tabletten Duphaston 10 per dag van de 11de tot de 25ste dag van de cyclus om een optimale secretietransformatie te geven van het endometrium, dat adequaat voorbereid is met endogeen ofwel exogeen oestrogeen.

Voorkomen van hyperplasie van het endometrium in de postmenopauze
Per cyclus van 28 dagen oestrogeentherapie wordt er gedurende de eerste 14 dagen alleen oestrogeen gebruikt en gedurende de daarop volgende 14 dagen wordt naast de oestrogeentherapie eenmaal daags

1 of 2 tabletten dydrogesteron 10 mg ingenomen. Bij een dosering van 2 tabletten dydrogesteron 10 mg per dag dienen de tabletten verdeeld over de dag te worden ingenomen. Meestal treedt een onttrekkingsbloeding op tijdens het gebruik van dydrogesteron.

Toepassing van gecombineerde oestrogeen/progestageen therapie bij postmenopauzale vrouwen dient te worden beperkt tot de laagste effectieve dosis en de kortste duur samenhangend met behandelingsdoeleinden en risico's voor de individuele vrouw en dient periodiek te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Er is geen relevant gebruik van dydrogesteron vóór de menarche. De veiligheid en werkzaamheid van dydrogesteron bij adolescenten van 12 tot 18 jaar is niet vastgesteld.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.
Voor toediening van hogere doseringen moeten de tabletten gelijkmatig verdeeld over de dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Het gebruik als ondersteuning van de luteale fase tijdens een ART (Assisted Reproductive Technology) – procedure dient te worden gestaakt in geval van een abortus of miskraam.
- Aanwezigheid van ernstige leveraandoeningen, of ernstige leveraandoeningen in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Contra-indicaties tegen het gebruik van oestrogenen in combinatie met progestagenen, zoals dydrogesteron, bij gecombineerde therapie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten.
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat wordt begonnen met een behandeling met dydrogesteron wegens disfunctionele uterusbloedingen moet een organische oorzaak worden uitgesloten.

Doorbraakbloedingen en gering bloedverlies kunnen gedurende de eerste maanden van de behandeling optreden. Als doorbraakbloedingen en gering bloedverlies blijven voorkomen wanneer de behandeling al enige tijd duurt, of doorgaan als de behandeling is gestaakt, moet de oorzaak daarvan worden vastgesteld, zo nodig door het nemen van een endometriumbiopt om maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

Indien één van de volgende aandoeningen tijdens gebruik voor het eerst optreedt of verergert, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen:
- uitzonderlijk hevige hoofdpijn, migraine of symptomen die op een cerebrale ischemie kunnen duiden,
- opmerkelijke stijging van de bloeddruk,
- optreden van veneuze trombo-embolie.

Bij een dreigende of herhaalde miskraam, dient de levensvatbaarheid van de foetus te zijn vastgesteld en tijdens de behandeling dient te worden gecontroleerd of de zwangerschap nog voortgaat en/of het embryo nog leeft.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is:

Van de volgende zelden voorkomende aandoeningen is bekend dat ze door geslachtshormonen kunnen worden beïnvloed en tijdens zwangerschap of tijdens het gebruik van geslachtshormonen kunnen ontstaan of verergeren: cholestatische icterus, herpes gestationis, ernstige pruritus, otosclerose en porfyrie.

Meningeoom
Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld in verband met het gebruik van estradiol / dydrogesteron. Patiënten moeten volgens de klinische praktijk worden gemonitord op tekenen en symptomen van meningeomen. Als bij een patiënte meningeoom wordt vastgesteld, moet elke behandeling met dydrogesteron worden gestaakt (zie rubriek 4.3). Er is afname van de tumor waargenomen na het staken van de behandeling.

Patiënten met depressie in de anamnese moeten zorgvuldig worden gecontroleerd; als er weer ernstige depressie optreedt, moet de behandeling met dydrogesteron worden gestaakt.

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

Waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot gebruik van Duphaston in de indicatie “ter voorkoming van hyperplasie van het endometrium in de postmenopauze”:
NB: Zie ook de waarschuwingen in de productinformatie van het oestrogeenpreparaat.

Voor de behandeling van postmenopauzale symptomen dient hormoonsuppletietherapie (HST) alleen gestart te worden als deze symptomen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. In alle gevallen dient op zijn minst jaarlijks een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de HST gemaakt te worden en de behandeling dient alleen te worden voortgezet als de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Medisch onderzoek / follow up
Voordat met hormoonsuppletietherapie (HST) wordt gestart of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient plaats te vinden op geleide van de anamnese, en van de contra-indicaties en de waarschuwingen. Aanbevolen wordt om tijdens de behandeling regelmatig controles uit te voeren waarvan de frequentie en aard individueel wordt aangepast. Vrouwen moet worden verteld bij welke veranderingen aan hun borsten zij hun arts moeten raadplegen (Zie onderstaande paragraaf “Borstkanker”).
Onderzoek, met inbegrip van beeldvorming zoals mammografie, dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen voor screening, rekening houdend met de medische situatie van de individuele vrouw.

Endometriumhyperplasie en –carcinoom
Langdurig gebruik van oestrogenen zonder toevoeging van progestagenen verhoogt de kans op endometriumhyperplasie en –carcinoom bij vrouwen met een uterus. Afhankelijk van de duur en de oestrogeendosis is het risico 2 tot 12 keer hoger dan bij vrouwen die geen oestrogenen gebruiken. Na stoppen van de oestrogeenbehandeling blijft dit risico nog tenminste 10 jaar bestaan. Dit extra risico kan voorkomen worden door de oestrogeentherapie tenminste 12 dagen per maand/cyclus van 28 dagen te combineren met een progestageen, zoals dydrogesteron.

Doorbraakbloedingen en spotting kunnen gedurende de eerste maanden van de behandeling voorkomen. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of aanhouden na beëindigen van de behandeling, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden genomen om een maligniteit uit te kunnen sluiten.

Borstkanker

Alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op borstkanker wanneer vrouwen een combinatie van oestrogeen en progestageen als HST gebruiken of wanneer zij uitsluitend oestrogeen als HST gebruiken. Dit risico is afhankelijk van de duur van het gebruik.

Gecombineerde behandeling met oestrogeen en progestageen:
Het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek Women's Health Initiative Study (WHI) en een meta-analyse van prospectieve epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker na 3 (1-4) jaar of langer gebruik (zie rubriek 4.8).

Oestrogeen monotherapie:
In de WHI studie vond men geen verhoogd risico op mammacarcinoom bij vrouwen die hysterectomie ondergingen en die HST met alleen oestrogenen gebruikten. Observationele studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de diagnose van mammacarcinoom gerapporteerd dat lager is dan gevonden bij gebruiksters van combinaties van oestrogenen en progestagenen (zie rubriek 4.8).

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.

Door de behandeling met HST, in het bijzonder door de gecombineerde oestrogeen-progestageen behandeling, neemt de dichtheid van de mammografische afbeeldingen toe, hetgeen nadelig kan zijn voor de radiologische detectie van borstkanker.

Ovariumkanker
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, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolieën
HST gaat gepaard met een 1,3–3 maal zo groot risico voor het ontstaan van veneuze trombo-embolieën, d.w.z. diepe veneuze trombose of longembolie. De kans voor het ontstaan daarvan is groter tijdens het eerste jaar van HST dan daarna.

Patiënten met een bekende trombofilie lopen meer risico op het krijgen van VTE en HST kan dit risico vergroten. HST is bij deze patiënten dan ook gecontra-indiceerd.

Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI>30 kg/m^2), zwangerschap/postpartum-periode, systemische lupus erythematosus (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij het ontstaan van VTE.

Bij alle postoperatieve patiënten moet worden overwogen om na de ingreep maatregelen te nemen om VTE te voorkomen. Als na een electieve ingreep langdurige immobilisatie zal plaatsvinden wordt aanbevolen om de HST 4-6 weken van tevoren te staken. De behandeling mag pas worden hervat als de vrouw weer volledig is gemobiliseerd.

Aan vrouwen die zelf geen anamnese van VTE hebben maar die een eerstegraads verwant hebben die op jonge leeftijd trombose heeft gehad kan screening worden aangeboden nadat de beperkingen daarvan duidelijk zijn besproken (slechts een aantal trombofiele afwijkingen kunnen door screening worden vastgesteld). Als een trombofiele afwijking is vastgesteld die bij familieleden tot trombose heeft geleid of als het een ernstige afwijking betreft (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten) is HST gecontra-indiceerd.

Bij vrouwen die reeds een antistollingsbehandeling krijgen moeten de voordelen en de risico's van HST zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

In geval zich een VTE ontwikkelt na het starten van de behandeling, dient de toediening van het geneesmiddel te worden gestaakt. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zij direct contact dienen op te nemen met hun arts als ze symptomen krijgen die mogelijk het gevolg kunnen zijn van trombo-embolie (bijvoorbeeld: pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Coronaire hartziekten (CHZ)
Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is niet gebleken dat vrouwen met of zonder bestaande CHZ die HST kregen met oestrogeen in combinatie met progestageen of alleen met oestrogeen beschermd waren tegen myocardinfarcten.

Gecombineerde behandeling met oestrogeen en progestageen:
Het relatieve risico voor het ontstaan van CHZ tijdens HST met een combinatie van oestrogeen en progestageen is iets verhoogd. Aangezien het baseline absolute risico voor het ontstaan van CHZ sterk afhankelijk is van de leeftijd, is het aantal extra gevallen van CHZ ten gevolge van het gebruik van oestrogeen-progestageen bij vrouwen die bijna in de menopauze zijn zeer gering, maar dat neemt toe met het stijgen van de leeftijd.

Ischemisch CVA
Gebruik van gecombineerde HST of HST met uitsluitend oestrogeen gaat gepaard met 1 tot 1,5 maal hoger risico op een ischemisch CVA. Het relatieve risico verandert niet met het stijgen van de leeftijd of met de tijd die is verstreken sinds de menopauze. Omdat echter het basisrisico van CVA sterk afhankelijk is van de leeftijd, zal het absolute risico toenemen met stijgen van de leeftijd.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat lactose monohydraat.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro gegevens laten zien dat de voornaamste actieve metaboliet 20α-dihydrodydrogesteron (DHD), en in mindere mate dydrogesteron voornamelijk worden omgezet door CYP3A4.

Stoffen die de klaring van progestagenen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie), bijvoorbeeld: barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, primidon, rifampicine en hiv-medicatie zoals ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook producten die het kruidenmiddel Sint Janskruid (hypericum perforatum) bevatten.

Klinisch kan een toename van de klaring van dydrogesteron leiden tot een vermindering van het effect en veranderingen in het bloedingspatroon.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van progestagenen:
Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met progestagenen, de

plasmaconcentraties van progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.
Daarom moet de voorschrijvende informatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen.

Stoffen die de klaring van progestagenen verlagen (enzymremmers):
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van progestagenen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Naar schatting zijn al ruim 9 miljoen vrouwen tijdens de zwangerschap blootgesteld geweest aan dydrogesteron. Tot nu toe waren er geen aanwijzingen dat het gebruik van dydrogesteron tijdens de zwangerschap een schadelijk effect heeft. In de literatuur is een onderzoek beschreven waarin gevonden is dat het gebruik van sommige progestagenen gepaard kan gaan met een toename van het risico voor het ontstaan van hypospadie. Omdat dit tot nu toe niet duidelijk bevestigd is in andere onderzoeken, kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken betreffende de invloed van progestagenen op het ontstaan van hypospadie.

Uit klinische onderzoeken waarbij een beperkt aantal vrouwen tijdens de eerste fase van de zwangerschap werd behandeld met dydrogesteron is niet gebleken dat het risico is verhoogd. Er zijn tot dusver geen andere epidemiologische gegevens beschikbaar.

De effecten die werden waargenomen tijdens niet-klinisch onderzoek naar de embryo-foetale en postnatale ontwikkeling kwamen overeen met het farmacologische profiel. Ongewenste effecten traden alleen op bij een blootstelling die aanzienlijk hoger was dan de maximale blootstelling bij mensen (zie paragraaf 5.3).

Dydrogesteron mag tijdens de zwangerschap worden toegediend als daar een duidelijke indicatie voor is.

Borstvoeding
Het is niet bekend of dydrogesteron wordt uitgescheiden met de moedermelk. Er is geen onderzoek gedaan naar de uitscheiding van dydrogesteron met de moedermelk. Ervaringen met andere progestagenen geven aan dat progestagenen en hun metabolieten in geringe hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Het is niet bekend of er een risico voor het kind bestaat. Dydrogesteron moet daarom niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van dydrogesteron op de vruchtbaarheid.

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

Dydrogesteron heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In zeldzame gevallen kan dydrogesteron enige slaperigheid en/of duizeligheid veroorzaken, met name gedurende de eerste paar uur na het innemen. Tijdens autorijden en het bedienen van machines moet daarom voorzichtigheid worden betracht.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen van dit middel bij patiënten die tijdens klinische studies naar de indicaties zonder gebruik van oestrogeen met dydrogesteron werden behandeld waren vaginale

bloeding, metrorragie, pijnlijke/gevoelige borsten, misselijkheid, overgeven, buikpijn en migraine/hoofdpijn.

De volgende bijwerkingen, met de aangegeven frequenties, zijn waargenomen tijdens klinische studies met dydrogesteron (n=3.483) bij indicaties zonder gebruik van oestrogeen, in twee door bedrijf gesponsord interventionele klinische studies voor de ondersteuning van de luteale fase als onderdeel van kunstmatige voortplantingstechnieken (ART) met dydrogesteron (n=1036), en zijn spontaan gerapporteerd. De frequenties zijn gebaseerd op de meest conservatieve benadering.

Orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	**Zeer vaak ≥1/10**	**Vaak ≥1/100, <1/10**	**Soms ≥1/1.000, <1/100**	**Zelden ≥1/10.000, <1/1.000**
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Groei van progestageen-afhankelijke neoplasmata (bijv. meningeoom)*
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Hemolytische anemie*
Psychische stoornissen			Depressieve stemming	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid
Zenuwstelsel-aandoeningen		Migraine/ hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Overgeven Buikpijn		
Lever- en gal-aandoeningen			Gestoorde leverfunctie (met icterus, asthenie of malaise, en buikpijn)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Allergische dermatitis (bijv. uitslag, jeuk, urticaria)	Angio-oedeem*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding	Gestoorde menstruatie (waaronder metrorragie, menorragie, oligo-/amenorroe, dysmenorroe en onregelmatige menstruatie) Pijnlijke/gevoelige borsten		Zwelling van de borsten

Orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				Oedeem
Onderzoeken			Gewichtstoename	

* Bijwerkingen die spontaan werden gemeld maar niet werden waargenomen tijdens klinische studies zijn geclassificeerd als "zeldzaam" gezien het feit dat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de geschatte frequentie niet hoger is dan 3/x, waarbij x=3.483 (het totale aantal patiënten in de klinische studies).

Bijwerkingen die kunnen optreden tijdens een behandeling met oestrogeen-progestageen (zie ook rubriek 4.4 en de productinformatie van het oestrogeenpreparaat):

- Borstkanker, endometriumhyperplasie, endometriumcarcinoom, ovariumkanker
- 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.
- Veneuze trombo-embolie
- Myocardinfarct, coronaire hartziekte, ischemisch CVA

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Dydrogesteron is een stof met zeer geringe toxiciteit. Misselijkheid, braken, slaperigheid en duizeligheid zijn symptomen die theoretisch kunnen optreden bij overdosering. Er zijn geen gevallen bekend waarbij overdosering met dydrogesteron heeft geleid tot schadelijke gevolgen.

Behandeling
Een specifieke behandeling is klaarblijkelijk niet nodig. Symptomatische behandeling kan overwogen worden bij overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: urogenitaal systeem en geslachtshormonen, ATC-code: G03DB01.

Werkingsmechanisme

Dydrogesteron is een synthetisch progestageen met een orale biologische beschikbaarheid, dat een secretoire fase van het endometrium veroorzaakt in een door oestrogeen voorbereide uterus. Het geeft bescherming tegen het verhoogd risico op endometriumhyperplasie en/of endometriumcarcinoom die door oestrogenen worden geïnduceerd. Dydrogesteron heeft geen oestrogene, androgene, anabole en corticoïde activiteit.

Dydrogesteron onderdrukt de ovulatie niet. Daardoor blijft conceptie mogelijk als dydrogesteron wordt gebruikt door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Bij postmenopauzale vrouwen met een uterus leidt oestrogeensubstitutie tot een toename van het risico op endometriumhyperplasie en endometriumcarcinoom. De toevoeging van een progestageen voorkomt dit extra risico.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ondersteuning van de luteale fase tijdens een ART (Assisted Reproductive Technology) – procedure:

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicenter, vergelijkende studie werd uitgevoerd waarin de werkzaamheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid van 30 mg dagelijks oraal toegediend dydrogesteron werden vergeleken met 600 mg dagelijks intravaginaal toegediend gemicroniseerd progesteron voor de luteale ondersteuning tijdens een in-vitro fertilisatie (IVF) behandeling (LOTUS I).

Een gerandomiseerde, open-label, multicenter, vergelijkende studie werd uitgevoerd waarin de werkzaamheid, de veiligheid en de draagbaarheid van 30 mg dagelijks oraal toegediend dydrogesteron werden vergeleken met 90 mg dagelijks intravaginaal toegediend progesteron gel Crinone 8% voor de luteale ondersteuning tijdens een in-vitro fertilisatie (IVF) behandeling (LOTUS II).

In deze studies werd non-inferioriteit van de behandeling met oraal toegediend dydrogesteron in vergelijking met intravaginaal toegediend gemicroniseerd progesteron aangetoond, op geleide van de aanwezigheid van foetale hartslag bij 12 weken zwangerschap (zwangerschapsweek 10).

In de onderzochte studiepopulatie, zijn de zwangerschapsfrequenties van 37,6% en 33,1% (LOTUS I), en 36,7% en 34,7% (LOTUS II) gemeten bij een zwangerschap van 12 weken (zwangerschapsweek 10). Het verschil in zwangerschapsfrequentie tussen beide groepen was 4,7 (95% CI, -1,2; 10,6) bij LOTUS I en 2,0 (95% CI, -4,0; 8,0) bij LOTUS II.

Binnen de veiligheidsgroep van 1029 vrouwen (LOTUS I) en 1030 vrouwen (LOTUS II) waarbij tenminste één dosis van studiemedicatie werd toegediend, was de incidentie van optredende bijwerkingen tijdens de behandelingsperiode (TEAE) vergelijkbaar tussen beide behandelingsgroepen.

Gelet op de aard van de indicatie en de onderzochte studiepopulatie, kan een aantal vroegtijdige abortussen en miskramen worden verwacht. Met name tot een zwangerschap van 12 weken (zwangerschapsweek 10) is de verwachte zwangerschapsfrequentie ongeveer 35%.

Het veiligheidsprofiel zoals waargenomen in beide LOTUS studies komt overeen met het profiel dat van dydrogesteron bekend is voor de behandelingsdoelgroep en indicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Na orale toediening van dydrogesteron 10 mg tablet wordt dydrogesteron snel geabsorbeerd. De maximum plasma concentraties zijn ongeveer 3,2 ng/ml en 57 ng/ml voor respectievelijk dydrogesteron en actieve metaboliet 20α-dihydrodydrogesteron (DHD); de bijbehorende mediane t_{max}-waarden zijn respectievelijk 0,75 en 1,75 h. De absolute biologische beschikbaarheid (AUC) is ongeveer 9,1 en 220 ng.h/mL voor respectievelijk dydrogesteron en DHD.

De absolute biologische beschikbaarheid van dydrogesteron (20 mg orale dosis versus 7,8 mg intraveneuze infusie) is 28%.

Na een éénmalige dosis kan inname van voedsel de piek plasmaconcentratie van dydrogesteron vertragen met ongeveer 1 uur, resulterend in een ongeveer 20% lagere piek plasmaconcentratie van dydrogesteron zonder invloed op mate van blootstelling aan dydrogesteron en DHD.

Het waargenomen effect van gelijktijdige inname van voedsel op de piek plasmaconcentratie wordt niet beschouwd als klinisch relevant. Daarom kan dydrogesteron 10 mg tablet tegelijk met voedsel worden ingenomen.

Distributie:
Na intraveneuze toediening van dydrogesteron is het steady-state distributievolume ongeveer 1400 l. Dydrogesteron en DHD zijn voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie:
Na orale toediening wordt dydrogesteron snel gemetaboliseerd tot DHD. In vitro gegevens laten zien dat de belangrijkste metaboliseringsroute, die DHD genereert, in humaan cytosol wordt gekatalyseerd door aldo-keto reductase 1C (AKR 1C). Naast dit cytosolische metabolisme bestaan er metabolische omzettingen door cytochroom P450 iso-enzymen (CYPs), bijna uitsluitend via CYP3A4, waarbij verschillende minder belangrijke metabolieten worden gevormd. De spiegels van de voornaamste actieve metaboliet DHD vertonen een piek op hetzelfde moment als dydrogesteron na de toediening. De plasmaspiegels van DHD zijn substantieel hoger dan het aanverwante geneesmiddel. De AUC en C_{max} ratio's van DHD en dydrogesteron zijn respectievelijk 25 en 20. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van zowel dydrogesteron en DHD is ongeveer 15 uur. Een gemeenschappelijke kenmerk van alle gekarakteriseerde metabolieten is het behoud van de 4,6-diëen-3-on -configuratie van het oorspronkelijke middel en de afwezigheid van 17α-hydroxylering. Dit verklaart de afwezigheid van oestrogene en androgene effecten van dydrogesteron.

Eliminatie
Na orale toediening van gelabeld dydrogesteron wordt gemiddeld 63% van de dosis uitgescheiden in de urine. De totale plasmaklaring is 6,4 l/minuut. Binnen 72 uur is de excretie volledig. DHD is in de urine voornamelijk aanwezig als het geconjugeerde glucuronzuur.

Afhankelijkheid van dosering en tijd
De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige dosering zijn lineair in de orale doseringsrange van 2,5 tot 20 mg. Vergelijking van de kinetiek van enkelvoudige en meervoudige dosering laat zien dat de farmacokinetiek van dydrogesteron en DHD niet verandert als gevolg van herhaald doseren. De steady state situatiewordt in het algemeen bereikt na 3 dagen behandelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens die zijn verkregen tijdens conventioneel onderzoek naar de toxiciteit van enkele en herhaalde doseringen, de genotoxiciteit en de carcinogene potentie komen geen speciale risico's voor mensen naar voren.

Onderzoek naar de toxische effecten op de reproductie van ratten toont bij hoge doseringen (>80 keer de humane blootstelling) een toegenomen incidentie van opgezette tepels (tijdens dag 11-19 van de lactatieperiode) en van hypospadie bij mannelijke ratten. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend.

De beperkte gegevens over de veiligheid bij dieren geven aan dat dydrogesteron een verlengend effect heeft op de bevalling, wat in overeenstemming is met de progestagene werking.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Samenstelling van de tablet:
Lactose monohydraat
Hypromellose
Maiszetmeel
Siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Samenstelling van de coating:
Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips van aluminiumfolie en PVC.
Duphaston 10 is verkrijgbaar in doosjes met 1, 2 of 3 doordrukstrips met elk 10 tabletten, 1 doordrukstrip met 20 tabletten of 3 doordrukstrips met elk 14 tabletten van 10 mg.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Abbott B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Duphaston 10 is in het register ingeschreven onder RVG 05619.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 1968
Datum van laatste verlenging: 31 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft de rubriek 4.4: 21 mei 2026