

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dydrogesterone Adalvo 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg dydrogesteron.

Hulpstof met bekend effect

106,9 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Een ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte filmomhulde tablet (diameter ca. 7,1 mm), met aan één kant "711" graveerd en vlak aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Onregelmatige menstratiecycli
- Endometriose
- Dysmenorroe
- Secundaire amenorroe
- Dysfunctionele uterusbloedingen
- 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 postmenopauzale vrouwen met intacte uterus ter preventie van endometriumhyperplasie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de behandeling met Dydrogesterone Adalvo worden de volgende doseringsschema's aanbevolen. Doseringen, behandelingsschema en duur van de behandeling kunnen worden aangepast aan de ernst van de aandoening en aan de klinische respons.

Onregelmatige menstratiecycli

1 tablet per dag, van dag 11 tot dag 25 van de cyclus. Met dit doseringsschema is het mogelijk om een menstratiecyclus te bereiken die 28 dagen duurt.

Endometriose

1 tot 3 tabletten per dag, van dag 5 tot dag 25 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 om met de hoogste dosering te beginnen.

Dysmenorroe

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

Infertiliteit, ten gevolge van corpus luteum insufficiëntie

1 tablet per dag, van dag 14 tot dag 25 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 per dag, startend na het oogsten van de eicellen, gedurende 12 weken tijdens de zwangerschap.

Dreigende miskraam

Aanvangsdosis: 4 tabletten ineens, gevolgd door elke 8 uur 1 tablet

Wanneer de symptomen niet verdwijnen of gedurende de behandeling weer terugkeren, dienen elke 8 uur 2 tabletten te worden toegediend. 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

Er dient rekening te worden gehouden met de huidige klinische richtlijnen.

1 tablet één- tot tweemaal per dag tot de 12^e tot 20^{ste} week van de zwangerschap, zoals aangegeven door de arts. Na deze periode kan de dosis geleidelijk kan worden verminderd. De behandeling dient bij voorkeur vóór de conceptie te worden gestart.

Indien zich tijdens de behandeling verschijnselen van dreigende miskraam voordoen, dient de behandeling te worden voortgezet zoals onder die indicatie is beschreven.

Dysfunctionele uterusbloedingen

Wanneer behandeling wordt gestart om een bloeding te stoppen, dient gedurende 5 tot 7 dagen tweemaal daags 1 tablet te worden ingenomen. Het bloedverlies neemt binnen een paar 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 per dag van de 1^{de} tot de 25^{ste} dag van de cyclus voor te schrijven, indien nodig gecombineerd met een oestrogeen gedurende 2 tot 3 cycli. Daarna kan de behandeling worden stopgezet, zodat kan worden nagegaan of de patiënte weer een normale cyclus heeft.

Secundaire amenorroe

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

Preventie van endometriumhyperplasie in de postmenopauze

Per cyclus van 28 dagen oestrogeentherapie wordt er gedurende de eerste 14 dagen alleen oestrogeen gebruikt en gedurende de daaropvolgende 14 dagen worden 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).

Wat te doen bij gemiste dosis/doses

Als een dosis is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingehaald, maar niet later dan na 12 uur. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, moet de patiënte worden geadviseerd om op het gebruikelijke tijdstip door te gaan met de volgende dosis, zonder het gemiste tablet in te nemen.

In geval van een gemiste dosis is de kans op een doorbraakbloeding of spotting verhoogd.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Aanwezigheid van ernstige leveraandoeningen, of ernstige leveraandoeningen in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn. Contra-indicaties voor het gebruik van oestrogenen in combinatie met progestagenen, zoals dydrogesteron, bij gecombineerde therapie.
- 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 endometriebiopt om maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

Indien een 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.

Het gebruik van dydrogesteron ter ondersteuning van de luteale fase tijdens een ART (Assisted Reproductive Technology)-procedure moet worden gestaakt in geval van een abortus of miskraam.

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.

Aandoeningen waarbij toezicht noodzakelijk is:

Indien er sprake is van een van de volgende aandoeningen, of als daar in het verleden sprake van was, en/of als die aandoeningen zijn verergerd tijdens de zwangerschap of eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënte onder nauwlettend toezicht te blijven. Deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met Dydrogesteron, met name:

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld in verband met het gebruik van dydrogesteron.

Patiënten moeten volgens de klinische praktijk worden gecontroleerd 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, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot gebruik van Dydrogesterone Adalvo in de indicatie “preventie van endometriumhyperplasie in de postmenopauze”:

Zie ook de waarschuwingen in de productinformatie van het oestrogeenpreparaat.

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

Medisch onderzoek/follow-up

Voordat met hormoonsuppletie therapie (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 borstsonderzoek) 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 worden 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 endometriumcarcinoom 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 stopzetting van de oestrogeenbehandeling blijft dit risico nog tenminste 10 jaar bestaan. Dit extra risico kan worden voorkomen 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 optreden. Als doorbraakbloedingen of spotting na geruime tijd van therapie optreden of na beëindigen van de behandeling aanhouden, dan is nader onderzoek geïndiceerd. Dit kan inhouden dat een endometriumbiopsie moet worden afgenomen 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:

De Women's Health Initiative Study (WHI, een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie) 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. Observationale studies hebben overwegend een kleine verhoging van het risico op de diagnose van mammacarcinoom gerapporteerd, dat lager is dan 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-progestageenbehandeling, 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 op het ontstaan daarvan is groter tijdens het eerste jaar van HST dan daarna (zie rubriek 4.8).

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

Algemeen bekende risicofactoren voor VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/postpartum-periode, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen bij het ontstaan van VTE.

Zoals bij alle postoperatieve patiënten, moet worden overwogen om maatregelen te nemen om VTE na de ingreep 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 paar 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 risico's van HST zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Indien 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 tromboembolie (bijv. 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 een 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 het stijgen van de leeftijd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose monohydraat.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitrogegevens 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 tot veranderingen in het bloedingspatroon.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van progestagenen

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, 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 voorschrijfinformatie van gelijktijdig toegediende hiv/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om potentiële interacties en alle daarmee samenhangende aanbevelingen vast te stellen.

Stoffen die de klaring van progestagenen verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is niet bekend. 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 zijn 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 is bevestigd in andere onderzoeken, kan er 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 embryofetale 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 in de moedermelk. Er is geen onderzoek gedaan naar de uitscheiding van dydrogesteron in de moedermelk. Ervaringen met andere progestagenen geven aan dat progestagenen en hun metabolieten in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht komen. 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 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, braken, buikpijn en migraine/hoofdpijn.

De volgende bijwerkingen, met de aangegeven frequenties, zijn waargenomen tijdens klinische studies

met dydrogesteron (n=3483) bij indicaties zonder gebruik van oestrogeen, in twee bedrijfsgesponsorde 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 MedDRA-databank	ZeervaaK ≥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 (incl. cysten en poliepen)				Groei van progestageenafhankelijke neoplasmata (bijv. meningeoom)*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Hemolytische anemie*
Psychische stoornissen			Depressieve stemming	
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen		Migraine/ hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid Braken Buikpijn		
Lever- en galaandoeningen			Gestoorde leverfunctie (met icterus, asthenie of malaise, en buikpijn)	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Allergische dermatitis (bijv. uitslag, jeuk, urticaria)	Angio-oedeem*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding	Gestoorde menstruatie (waaronder metrorragie, menorrhagie, oligo-/amenorroe, dysmenorroe en onregelmatige menstruatie) Pijnlijk/gevoelige borsten		Zwelling van de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				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% BI 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 op de 2000 vrouwen 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 tot schadelijke gevolgen heeft geleid.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 verhoogde 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 oestrogensubstitutie 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 verdraagbaarheid 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% BI, -1,2; 10,6) bij LOTUS I en 2,0 (95% BI, -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 plasmaconcentraties zijn ongeveer 3,2 ng/ml en 57 ng/ml voor respectievelijk dydrogesteron en actieve metabooliet 20 α -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 eenmalige dosis kan voedselinname de piekplasmaconcentratie van dydrogesteron met ongeveer 1 uur vertragen, resulterend in een ongeveer 20% lagere piekplasmaconcentratie van dydrogesteron zonder dat dit de mate van blootstelling aan dydrogesteron en DHD beïnvloedt.

Het waargenomen effect van gelijktijdige voedselinname op de piekplasmaconcentratie 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. Uit in-vitrogegevens blijkt 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 (CYP's), 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 als DHD is ongeveer 15 uur. Een gemeenschappelijk kenmerk van alle gekarakteriseerde metabolieten is het behoud van de 4,6-dien-3-one-configuratie van het oorspronkelijke middel en de afwezigheid van 17 α -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 compleet. DHD is in de urine voornamelijk aanwezig als het geconjugeerde glucuronzuur.

Afhankelijkheid van dosering/tijd

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige dosering is lineair in het orale doseringsbereik 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. Steady state wordt over het algemeen bereikt na 3 dagen behandelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

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)

Environmental Risk Assessment (ERA)-onderzoeken hebben aangetoond dat Dydrogesteron een risico kan vormen voor een waterig milieu. Geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt, mogen niet weggegooid worden via het huishoudelijk afval of afvalwater. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of te worden teruggebracht naar de apotheek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Samenstelling van de tablet:

Lactose monohydraat
Maïszetmeel, gepregelatineerd
Hypromellose 2910 E464
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat E572

Samenstelling van de coating:

Lactose monohydraat
Hydroxypropylmethylcellulose E464
Titaandioxide E171
Triacetine E1518

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVDC-Alu.

Hydrogesterone Adalvo is beschikbaar in dozen van 10, 14, 20, 30 of 42 tabletten per doos. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen. (Zie rubriek 5.3).

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

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

Adalvo Limited
Life Sciences Park, Building 1, Level 4,
Sir Temi Zammit Buildings,
San Ġwann SĠN 3000 Malta

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

BE664158

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING

VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2025