

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dydrogesteron Waymade 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg dydrogesteron.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 69,258 mg lactose (als lactosemonohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een schuine rand en een diameter van ongeveer 7,2 mm, voorzien van een breukstreep aan de ene zijde en de inscriptie 'AL' aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dydrogesteron Waymade geïndiceerd voor:

- behandeling van dysmenorroe
- behandeling van endometriose
- behandeling van secundaire amenorroe
- behandeling van onregelmatige menstratiecycli
- behandeling van dysfunctionele uterus bloedingen
- behandeling van premenstrueel syndroom
- behandeling van dreigende miskraam ten gevolge van progesterontekort
- behandeling van herhaalde miskraam ten gevolge van progesterontekort
- behandeling van infertiliteit, ten gevolge van corpus luteum insufficiëntie
- ondersteuning van de luteale fase als onderdeel van een ART (Assisted Reproductive Technology) - procedure

Als cyclische toevoeging aan oestrogeentherapie bij postmenopauzale vrouwen met intacte uterus ter preventie van endometriumhyperplasie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Doseringen, behandelingsschema en duur van de behandeling kunnen worden aangepast aan de ernst van de disfunctie en de klinische respons.

Disfunctionele uterusbloedingen

Wanneer behandeling wordt gestart om een bloeding te stoppen, Dydrogesteron 10 mg 2dd (tweemaal daags) of 3dd (driemaal daags) gedurende maximaal 10 dagen.

Bij continue toediening dient tijdens de tweede helft van de menstruatiecyclus dagelijks 10 mg of 20 mg dydrogesteron te worden toegediend. De begindag van de behandeling en het aantal dagen waarop het geneesmiddel wordt toegediend, is afhankelijk van de duur van de menstruatiecyclus van elke patiënt afzonderlijk.

Een onttrekkingsbloeding treedt op als het endometrium adequaat is voorbereid met endogeen of exogeen oestrogeen.

Secundaire amenorroe

Dydrogesteron 10 mg (eenmaal of tweemaal daags) dient dagelijks te worden toegediend gedurende 14 dagen van het tweede gedeelte van de veronderstelde menstruatiecyclus, om een optimale secretietransformatie te bereiken van het endometrium, dat van te voren voldoende is gestimuleerd door endogeen of exogeen hormoon.

Premenstrueel syndroom

Dydrogesteron 10 mg 2dd van dag 12 tot dag 26 van de cyclus. De dosering kan indien nodig worden verhoogd.

Endometriose

Dydrogesteron 10 mg eenmaal tot driemaal daags van dag 5 tot dag 25 van de cyclus, of continu.

Dysmenorroe

Dydrogesteron 10 mg (eenmaal of tweemaal daags) van dag 5 tot dag 25 van de cyclus.

Onregelmatige menstruatiecycli

Dydrogesteron 10 mg (eenmaal of tweemaal daags), beginnend in tweede helft van de menstruatiecyclus en eindigend op de eerste dag van de volgende cyclus. De begindag van de behandeling en het aantal dagen waarop het geneesmiddel wordt toegediend, is afhankelijk van de duur van de menstruatiecyclus van de patiënt.

Infertiliteit ten gevolge van corpus luteum insufficiëntie

Dydrogesteron 10 mg (eenmaal of tweemaal daags) beginnend vanaf de tweede helft van de menstruatiecyclus tot de eerste dag van de volgende cyclus. De behandeling dient gedurende ten minste drie opeenvolgende cycli te worden voortgezet.

Dreigende miskraam

Aanvangsdosis maximaal 40 mg als enkelvoudige dosis, daarna 10 mg tweemaal tot driemaal daags tot de symptomen verdwijnen.

Herhaalde miskraam

Dydrogesteron 10 mg 2dd tot 12 weken zwangerschap.

Hormoonsuppletie therapie

- Continue sequentiële therapie: oestrogeen wordt continu toegediend en één tablet dydrogesteron van 10 mg per dag gedurende de laatste 14 dagen van elke 28-daagse cyclus, op een sequentiële manier.
- Cyclische therapie: oestrogeen wordt cyclisch toegediend met geneesmiddelvrije intervallen, gewoonlijk gedurende 21 dagen wel en 7 dagen niet. Er wordt één tablet dydrogesteron van 10 mg per dag toegevoegd gedurende de laatste 12-14 dagen van de oestrogeentherapie

Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd naar 20 mg dydrogesteron per 24 uur.

Voor de aanvang en de voortzetting van de behandeling van postmenopauzale symptomen, dient zo kort mogelijk de laagste effectieve dosis (zie ook rubriek 4.4) te worden gebruikt.

Vergeten dosis

Als een dosis is vergeten, dient deze zo snel mogelijk te worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur is verstreken, wordt aanbevolen door te gaan met de volgende dosis, zonder de vergeten tablet in te nemen. De kans op een doorbraakbloeding of spotting kan verhoogd zijn.

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. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.
- Bekende of vermoede progestageenafhankelijke neoplasmata
- Gebruik bij patiënten met niet-geïdiagnosticeerde onregelmatige vaginale bloedingen.
- Contra-indicaties tegen het gebruik van oestrogenen in combinatie met progestagenen, zoals dydrogesteron, bij gecombineerde therapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat wordt begonnen met een behandeling met dydrogesteron wegens abnormale bloedingen moet de oorzaak voor de bloeding worden opgehelderd.

Behandeling met dydrogesteron is zelden in verband gebracht met veranderingen in de leverfunctie, soms gepaard met klinische symptomen. Daarom dient dydrogesteron met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een acute leverziekte of een voorgeschiedenis van een leverziekte, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn. In gevallen van een ernstige leverfunctiestoornis dient de behandeling te worden gestaakt.

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 endometriumbiopsie om maligniteit van het endometrium uit te sluiten.

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 een eerdere hormoonbehandeling, dient de patiënte onder nauwlettend toezicht te blijven. Er dient rekening mee te worden gehouden dat deze aandoeningen kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met dydrogesteron en stopzetting van de behandeling dient te worden overwogen:

- Meningeoom

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

- Depressie
Patiënten met depressie in de anamnese moeten zorgvuldig worden gecontroleerd; als er weer ernstige depressie optreedt, moet de behandeling met dydrogesteron worden gestaakt.
- Abnormale leverfunctiewaarden veroorzaakt door acute of chronische leverziekte.

Andere aandoeningen

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

De volgende waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing wanneer dydrogesteron wordt gebruikt in combinatie met oestrogenen voor hormoonsuppletietherapie (HST):

Zie ook de waarschuwingen en voorzorgen 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.

Bewijs voor de risico's van HST bij de behandeling van voortijdige menopauze is beperkt. Vanwege het lage absolute risico bij jongere vrouwen, kan de verhouding tussen voordelen en risico's voor deze vrouwen gunstiger zijn dan bij oudere vrouwen.

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 of verpleegkundige 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.

Borstkanker

Het algehele bewijsmateriaal laat een verhoogd risico op borstkanker zien bij vrouwen die HST met een combinatie van oestrogeen en progestageen of met alleen oestrogeen gebruiken, en het risico is afhankelijk van hoelang de HST is gebruikt.

Gecombineerde oestrogeen/progestageentherapie: de Women's Health Initiative Study (WHI, een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek) en een meta-analyse van prospectieve

epidemiologische onderzoeken wijzen consistent op een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die HST met een combinatie van oestrogeen en progestageen gebruiken, dat duidelijk wordt na ongeveer 3 (1-4) jaar. Resultaten van een grote meta-analyse laten zien dat na het stoppen van de HST het extra risico afneemt in de loop van de tijd. 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.

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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), 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)

Er is geen bewijs uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken voor bescherming tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekte (CHZ) die HST met een combinatie van oestrogeen en progestageen of met alleen oestrogeen kregen.

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 therapie 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 lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in vitro* gegevens blijkt dat de belangrijkste metaboliseringsroute die de voornaamste farmacologisch actieve metaboliet 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) genereert, in humaan cytosol wordt gekatalyseerd door aldo-keto reductase 1C (AKR 1C). Naast dit cytosolische metabolisme bestaan er metabole omzettingen door cytochroom P450 iso-enzymen (CYP's), bijna uitsluitend via CYP3A4, waarbij verschillende minder belangrijke metabolieten worden gevormd. De voornaamste actieve metaboliet DHD is een substraat voor metabole omzetting door CYP3A4. Daarom kan het metabolisme van progestagenen en DHD worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat ze CYP-enzymen induceren, zoals anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine), anti-infectiemiddelen (bijv. rifampicine, rifabutine, nevirapine, efavirenz) en kruidenpreparaten met bijv. sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), salie of Ginkgo biloba. Daarentegen vertonen ritonavir en nelfinavir, hoewel ze bekendstaan als krachtige remmers, enzyminducerende eigenschappen wanneer ze gelijktijdig worden gebruikt met steroïdhormonen.

Klinisch kan een toename van het metabolisme van dydrogesteron leiden tot een verminderd effect. Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat dydrogesteron en DHD in klinisch relevante concentraties CYP-geneesmiddel metaboliserende enzymen niet remmen of induceren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Naar schatting zijn al ruim 10 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. Vanwege verstoringe factoren (confounders) tijdens de zwangerschap 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 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, wat wijst op een geringe relevantie voor klinisch gebruik (zie paragraaf 5.3).

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

Borstvoeding

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 menstruatiestoornissen, pijnlijke/gevoelige borsten, misselijkheid 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, en zijn spontaan gerapporteerd.

MedDRA Systeem orgaanklassen	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 lymfestelselaandoeningen				Hemolytische anemie*
Psychische stoornissen			Depressieve stemming	
Immuunsysteemaandoeninge n				Overgevoelighei d
Zenuwstelselaandoeningen		Migraine, hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid
Maagdarmsstelselaandoening en		Misselijkheid	Overgeven, Buikpijn	
Lever- en galaandoeningen			Gestoorde leverfunctie (met icterus, asthenie of malaise, en buikpijn)	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Allergische dermatitis (bijv.	Angio-oedeem*

MedDRA Systeem orgaanklassen	Ze er Vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000
			uitslag, jeuk, urticaria)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginal e bloedin g	Gestoorde menstruatie (waaronder metrorragie, menorragie, oligo- /amenorroe, dysmenorroe en onregelmatige menstruatie) pijnlijke/gevoelig e borsten		Zwelling van de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Oedeem
Onderzoeken			Gewichtstoenam e	

* 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).

Ongewenste effecten in de adolescentie populatie

Gebaseerd op spontane meldingen en beperkte gegevens uit klinische onderzoeken, is het bijwerkingenprofiel bij adolescenten naar verwachting vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat wordt gezien bij volwassenen.

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
- 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen. Dydrogesteron werd goed verdragen na orale toediening (maximale dagelijkse dosis die tot nu toe door mensen werd genomen is 360 mg).

Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dydrogesteron:

Dydrogesteron is een 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. Het is geïndiceerd in alle gevallen van endogene progesterondeficiëntie. Dydrogesteron is geen androgeen, geen oestrogeen, niet thermogeen, geen corticoïd en geen anabool.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt dydrogesteron snel geabsorbeerd met een T_{max} tussen de 0,5 en 2,5 uur. 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. De spiegels van de voornaamste actieve metaboliet DHD vertonen een piek op hetzelfde moment als dydrogesteron, ongeveer 1,5 uur na de dosis. De plasmaspiegels van DHD zijn substantieel hoger dan het oorspronkelijke 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 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 volledig. DHD is in de urine voornamelijk aanwezig als het geconjugeerde glucuronzuur.

Lineariteit:

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 situatie wordt in 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 toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten toont bij hoge doseringen die niet vergelijkbaar zijn met de blootstelling bij de mens een toegenomen incidentie van opgezette tepels (tussen dag 11 en dag 19 van de lactatieperiode) en van hypospadie bij mannelijke nakomelingen. Het werkelijke risico op hypospadie bij de mens kan niet worden bepaald in dieronderzoeken vanwege de grote verschillen in het metabolisme tussen ratten en mensen (zie ook rubriek 4.6).

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: Environmental Risk Assessment (ERA)-onderzoeken hebben aangetoond dat dydrogesteron een risico kan vormen voor een waterig milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Hypromellose

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Hypromellose

Macrogol (MW 8000)

Titaandioxide (E171)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 10, 14, 20, 28, 42 of 60 tabletten in blisterverpakking in Alu-PVDC/PVC doordrukstrips.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico vormen 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd of worden naar de apotheek.

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

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88,
1101 CM Amsterdam,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134743

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST