

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zafrilla 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg dienogest.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 62,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken-witte, ronde, schuin aflopende tabletten met platte oppervlakken en ingegraveerd met “G 93” aan één kant en “RG” aan de andere kant. De tabletten hebben een diameter van 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van endometriose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Zafrilla is één tablet dagelijks zonder onderbrekingen, welke het liefst elke dag rond dezelfde tijd ingenomen dient te worden, indien gewenst met wat vloeistof. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

De tabletten moeten continu worden ingenomen, ongeacht of vaginaal bloedverlies optreedt. Wanneer een verpakking opgemaakt is, dient zonder pauze met de volgende verpakking te worden begonnen.

De behandeling kan worden gestart op elke dag van de menstruele cyclus.

Elke vorm van hormonale anticonceptie dient te worden gestaakt vóór met de behandeling met Zafrilla wordt begonnen. Als anticonceptie noodzakelijk is, dienen niet-hormonale anticonceptiemethoden te worden gebruikt (bijv. een barrièremethode).

Omgaan met vergeten tabletten

De werkzaamheid van Zafrilla kan verminderd zijn in het geval van het vergeten van één of meerdere tabletten, braken en/of diarree (wanneer dit optreedt binnen 3-4 uur na tabletinname). In geval van één of meer vergeten tabletten moet de vrouw, zo gauw als zij zich dit herinnert, slechts één tablet innemen en de dag daarna doorgaan met het innemen van een tablet op de normale tijd. Een tablet die niet opgenomen werd vanwege braken of diarree dient op dezelfde wijze te worden vervangen door één tablet.

Additionele informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zafrilla is niet geïndiceerd bij kinderen voor de menarche.

De veiligheid en werkzaamheid van dienogest 2 mg tabletten is onderzocht in een niet-gecontroleerde klinische studie gedurende een periode van 12 maanden bij 111 adolescente vrouwen (12 - <18) met klinische vermoede of bevestigde endometriose (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Ouderen

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Zafrilla in de geriatrische populatie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Zafrilla is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bestaande of in het verleden doorgemaakte ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens die er op wijzen dat de dosis moet worden aangepast bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Zafrilla mag niet worden gebruikt wanneer één of meer van de aandoeningen die hieronder zijn opgesomd aanwezig zijn. Deze opsomming is gedeeltelijk afgeleid van informatie afkomstig van andere preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten. Wanneer een van deze aandoeningen optreedt gedurende het gebruik van Zafrilla, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt:

- de patiënt heeft momenteel een veneuze trombo-embolische aandoening;
- manifeste of eerder doorgemaakte arteriële en cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hartinfarct, cerebrovasculair accident, ischemische hartziekte);
- diabetes mellitus met vaatafwijkingen;
- manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zo lang als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd;
- manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (goed- of kwaadaardig);
- manifeste of het vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen;
- vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet is vastgesteld;
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Omdat Zafrilla een preparaat is dat uitsluitend een progestageen hormoon bevat, kan worden aangenomen dat de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van andere preparaten met uitsluitend een progestageen eveneens van toepassing zijn op Zafrilla, al zijn niet alle waarschuwingen en voorzorgen gebaseerd op bevindingen van klinische studies met dienogest 2 mg tabletten. Als een of meer van de aandoeningen/risicofactoren die hierna worden genoemd aanwezig zijn of verergeren, dient een individuele afweging te worden gemaakt van het risico tegenover het te verwachten nut alvorens de behandeling met Zafrilla kan worden gestart of voortgezet.

Ernstige uteriene bloedingen

Uteriene bloedingen, bijvoorbeeld bij vrouwen met adenomyosis uteri of uteriene leiomyomata, kunnen verergeren bij gebruik van Zafrilla. Hevig en continu bloedverlies kan leiden tot anemie (in sommige gevallen ernstig). In geval van anemie moet worden overwogen de behandeling met Zafrilla te staken.

Veranderingen in bloedingspatroon

De meerderheid van de vrouwen die behandeld worden met Zafrilla ervaren veranderingen in hun menstruele bloedingspatronen (zie ook rubriek 4.8).

Circulatoire aandoeningen

Er zijn weinig epidemiologische bewijzen voor een associatie tussen preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten en een verhoogd risico op myocardinfarct of cerebrale trombo-embolie. Het risico van cardiovasculaire en cerebrale aandoeningen is eerder gerelateerd aan toenemende leeftijd, hypertensie en roken. Bij vrouwen met hypertensie kan het risico op een hersenbloeding enigszins zijn verhoogd door preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten.

Alhoewel niet statistisch significant, wijzen sommige studies op een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) bij gebruik van preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten. Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) zijn een positieve (familie-)anamnese (VTE bij een broer, zus of een ouder op relatief jonge leeftijd), leeftijd, obesitas, langdurige immobilisatie, grote chirurgische ingrepen of ernstig trauma. In het geval van langdurige immobilisatie wordt geadviseerd het gebruik van Zafrilla te staken (in het geval van een electieve chirurgische ingreep ten minste vier weken van tevoren) en de behandeling niet te hervatten voordat de patiënt ten minste twee weken weer helemaal mobiel is.

Een verhoogd risico van trombo-embolie in het kraambed moet in overweging worden genomen.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt indien zich symptomen van arteriële of veneuze trombo-embolie voordoen, of indien men dit vermoedt.

Tumoren

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies wordt een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op gediagnosticeerde borstkanker bij vrouwen die momenteel orale anticonceptiva (OAC's) gebruiken gerapporteerd, met name indien gebruik wordt gemaakt van oestrogeen-progestageen preparaten. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk gedurende 10 jaar na het stoppen van het gebruik van gecombineerde OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen bij huidige en recente gebruiksters van gecombineerde OAC's klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het risico op borstkanker bij gebruiksters van preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten, is mogelijk in de zelfde orde van grootte als het risico bij het gebruik van gecombineerde OAC's. Voor preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten, is het bewijs echter gebaseerd op een veel kleinere populatie en dus minder sterk dan voor gecombineerde OAC's. Deze studies bieden geen bewijs voor een causaal verband. Het geobserveerde patroon van verhoogd risico kan veroorzaakt worden doordat borstkanker bij gebruiksters van OAC's eerder wordt ontdekt, door de biologische effecten van OAC's, of door beide. Borstkanker gediagnosticeerd bij gebruiksters van OAC's is doorgaans klinisch minder gevorderd dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit OAC's hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen worden benigne levertumoren en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van hormonale stoffen zoals die in Zafrilla. Incidenteel hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet in de differentiaal diagnose worden overwogen wanneer er zich ernstige pijn in de bovenbuik, vergrote lever of symptomen van intra-abdominale bloedingen voordoen bij vrouwen die Zafrilla gebruiken.

Osteoporose

Veranderingen in botmineraaldichtheid (BMD).

Het gebruik van dienogest 2 mg tabletten bij adolescenten (12 tot <18 jaar) gedurende een behandelperiode van 12 maanden werd geassocieerd met een afname in botmineraaldichtheid (BMD) in de lumbale wervelkolom (L2-L4). De gemiddelde relatieve verandering in BMD vanaf baseline tot aan het einde van de behandeling (end of treatment, EOT) was -1,2% met een bereik tussen -6% en 5% (IC 95%: -1,70% en -0,78%, n=103).

Herhaalde meting op 6 maanden na EOT in een subgroep met afgenomen BMD-waarden liet een trend naar herstel zien. (gemiddelde relatieve verandering van baseline: -2,3% op EOT en -0,6% op 6 maanden na EOT met een bereik tussen -9% en 6% (IC 95%: -1,20% en 0,06% (n=60).

Verlies van BMD is in het bijzonder een zorg tijdens de adolescentie en vroege volwassenheid, een kritieke periode van botaangroei. Het is onbekend of afname in BMD in deze populatie de maximale botmassa zal reduceren en of het risico op botbreuken later in het leven verhoogd is (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Bij patiënten met een verhoogd risico op osteoporose moet een nauwgezette afweging worden gemaakt van het risico en het nut van de behandeling alvorens met het gebruik van Zafrilla wordt gestart, omdat endogene oestrogeenspiegels matig worden verlaagd gedurende de behandeling met Zafrilla (zie rubriek 5.1).

Voldoende inname van calcium en vitamine D, hetzij vanuit voeding of vanuit supplementen, is belangrijk voor de gezondheid van de botten bij vrouwen van alle leeftijden.

Andere aandoeningen

Patiënten die bekend zijn met depressies moeten nauwkeurig worden geobserveerd en het gebruik moet worden gestaakt indien de depressie in ernstige mate terugkeert.

In het algemeen lijkt dienogest geen invloed te hebben op de bloeddruk bij normotensieve vrouwen. Indien echter gedurende de behandeling met Zafrilla een langdurige, klinisch relevante hypertensie optreedt, wordt geadviseerd om de behandeling met Zafrilla te staken en de hypertensie te behandelen.

Bij recidives van cholestatische geelzucht en/of pruritus die eerder optrad tijdens een zwangerschap of bij gebruik van geslachtshormonen is het noodzakelijk het gebruik van Zafrilla te stoppen.

Dienogest kan een gering effect hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Diabetische vrouwen, met name diegenen die in het verleden zwangerschapsdiabetes hebben gehad, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd tijdens het gebruik van Zafrilla.

Chloasma kan soms optreden, met name bij vrouwen die bekend zijn met chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van Zafrilla.

Zwangerschappen die voorkomen bij gebruiksters van preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten, gebruikt als anticonceptivum, zijn vaker ectopisch dan zwangerschappen die voorkomen bij gebruiksters van gecombineerde OAC's. Daarom moet bij vrouwen met een voorgeschiedenis van extra-uteriene zwangerschap of een aandoening van de eileiders alleen na een nauwkeurige afweging van het risico en het nut besloten worden Zafrilla te gebruiken.

Persisterende ovariële follikels (vaak functionele ovariumcysten genoemd) kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Zafrilla. Deze follikels zijn meestal asymptomatisch maar sommige kunnen gepaard gaan met pijn in het kleine bekken.

Lactose

Elke tablet Zafrilla bevat 62,80 mg lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op: de informatie voor de voorschrijver van co-medicatie dient te worden geraadpleegd om eventuele interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Zafrilla

Progestagenen, waaronder dienogest, worden vooral door het cytochroom P450 3A4 systeem (CYP3A4) gemetaboliseerd, in zowel de intestinale mucosa als in de lever. Daarom kunnen inductoren en remmers van CYP3A4 het metabolisme van progestagenen beïnvloeden.

Een verhoogde klaring van geslachtshormonen ten gevolge van enzyminductie kan het therapeutisch effect van Zafrilla reduceren en kan leiden tot ongewenste effecten, zoals veranderingen in het uteriene bloedingsprofiel.

Een verlaagde klaring van geslachtshormonen ten gevolge van enzymremming kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan dienogest en kan leiden tot ongewenste effecten.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (verminderde werkzaamheid door enzyminductie), bijv.: fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Enzyminductie kan al worden gezien na enkele behandeldagen. Maximale enzyminductie wordt meestal gezien binnen een paar weken. Na het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gehandhaafd blijven tot ongeveer 4 weken.

Het effect van het CYP3A4-inducerende rifampicine is bestudeerd in gezonde, postmenopauzale vrouwen. Gelijktijdige toediening van rifampicine met oestradiolvaleraat/dienogest tabletten leidde tot een significante verlaging van de steady-state concentraties en systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol. De systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol in steady-state, gemeten aan de hand van de AUC_(0-24 uur), waren met respectievelijk 83% en 44% verlaagd.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, inclusief combinaties met HCV remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met geslachtshormonen, de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzymremmers)

Dienogest is een substraat van cytochroom P450 (CYP) 3A4.

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van dienogest verhogen.

Gelijktijdig gebruik met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol verhoogde de AUC_(0-24 uur) voor dienogest op steady-state 2,9 keer. Gelijktijdige toediening van de matige remmer erythromycine verhoogde de AUC_(0-24 uur) van dienogest op steady-state 1,6 keer.

Effecten van Zafrilla op andere geneesmiddelen

Op basis van *in vitro* inhibitiestudies lijkt een klinisch relevante interactie van dienogest met het cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere medicatie onwaarschijnlijk.

Interactie met voedsel

Een gestandaardiseerde maaltijd met hoog vetgehalte had geen effect op de biologische beschikbaarheid van Zafrilla.

Laboratoriumtesten

Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van sommige laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfuncties, plasmaspiegels van (transport)eiwitten (bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties), parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. De veranderingen blijven in het algemeen binnen de grenzen van normale laboratoriumwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dienogest bij zwangere vrouwen.

Op grond van dierexperimenteel onderzoek zijn er geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met het oog op reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zafrilla dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen omdat er geen noodzaak bestaat endometriose te behandelen tijdens een zwangerschap.

Borstvoeding

Behandeling met Zafrilla tijdens borstvoeding wordt niet aangeraden.

Het is onbekend of dienogest wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gegevens uit dierexperimenteel onderzoek laten zien dat dienogest wordt uitgescheiden in de melk van ratten.

Er moet worden besloten om te stoppen met borstvoeding of om af te zien van behandeling met Zafrilla, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging genomen dienen te worden.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op de beschikbare gegevens wordt de ovulatie geremd bij de meerderheid van de patiënten die behandeld worden met Zafrilla. Zafrilla is echter geen anticonceptiemiddel.

Als anticonceptie nodig is, moet een niet-hormonale methode worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

De beschikbare gegevens laten zien dat de menstruele cyclus normaliseert binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met Zafrilla.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij gebruiksters van producten die dienogest bevatten.

4.8 Bijwerkingen

De weergave van bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA.

De meest toepasselijke MedDRA term is gebruikt om een zekere bijwerking, zijn synoniemen en gerelateerde aandoeningen te beschrijven.

Bijwerkingen komen vaker voor gedurende de eerste maanden na de aanvang van de behandeling met dienogest 2 mg tabletten, en worden minder bij voortgezette behandeling. Veranderingen in het bloedingsspatroon, zoals 'spotting', onregelmatig bloedverlies of amenorroe kunnen voorkomen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruiksters van dienogest 2 mg tabletten. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij de behandeling met dienogest 2 mg tabletten zijn hoofdpijn (9.0%), pijnlijke borsten (5.4%), depressieve stemming (5.1 %) en acne (5.1 %).

Daarnaast bemerkt de meerderheid van patiënten die behandeld worden met dienogest 2 mg tabletten veranderingen in hun menstruele bloedingsspatroon. Menstruele bloedingsspatronen zijn systematisch beoordeeld door middel van dagboeken die door patiënten zijn bijgehouden en zijn geanalyseerd middels de WHO 90-daagse referentieperiode-methode. Gedurende de eerste 90 dagen van de behandeling met dienogest 2 mg tabletten werden de volgende bloedingsspatronen waargenomen (n=290; 100%): amenorroe (1,7%), infrequent bloedverlies (27,2%), frequent bloedverlies (13,4%), onregelmatig bloedverlies (35,2%), verlengd bloedverlies (38,3%), normaal bloedverlies, dus geen van de voorgaande categorieën (19,7%). Gedurende de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingsspatronen waargenomen (n=149; 100%): amenorroe (28,2%), infrequent bloedverlies (24,2%), frequent bloedverlies (2,7%), onregelmatig bloedverlies (21,5%), verlengd bloedverlies (4,0%), normaal bloedverlies, dus geen van de voorgaande categorieën (22,8%). Veranderingen in

menstruele bloedingspatronen werden slechts incidenteel door patiënten als bijwerking gerapporteerd (zie de bijwerkingentabel).

De frequenties van bijwerkingen per MedDRA systeem/orgaanklasse (MedDRA SOC's) gerapporteerd voor dienogest 2 mg tabletten zijn samengevat in de onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$). De frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vier klinische studies, met totaal 332 patiënten (100%).

Tabel 1, bijwerkingentabel, fase III klinische studies, n = 332

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	gewichtstoename	gewichtsafname, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	gedepimeerde stemming, slaapstoornis, nervositeit, libidoverlies, veranderde stemming	angstig gevoel, depressie, stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, migraine	stoornissen in het autonome zenuwstelsel, verstoorde alertheid
Oogaandoeningen		droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus
Hartaandoeningen		aspecifieke stoornis van het circulatoir systeem, palpitaties
Bloedvataandoeningen		hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, buikpijn, flatulentie, licht opgeblazen gevoel, braken	diarree, obstipatie, opgeblazen gevoel, gastro-intestinale ontsteking, gingivitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	acne, alopecia	droge huid, hyperhidrose, pruritus, hirsutisme, onychoclasia,

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms
		roos, dermatitis, abnormale haargroei, overgevoeligheid voor licht, pigmentatiestoornis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn	botpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit, zwaar gevoel in extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen		urineweginfectie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten, ovariumcyste, opvliegers, uterien/vaginaal bloedverlies waaronder spotting	vaginale candidiasis, vulvovaginale droogheid, vaginale afscheiding, pijn in het kleine bekken, atrofische vulvovaginitis, massa in de borst, fibrocystische borstaandoening, borstinduratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthene aandoeningen, prikkelbaarheid	oedeem

Afname van botmineraaldichtheid

In een niet-gecontroleerde klinische studie met 111 adolescente vrouwen (12 tot <18 jaar) die behandeld werden met dienogest 2 mg tabletten, ondergingen er 103 BMD metingen. Ongeveer 72% van deze studiedeelnemers ondervond een afname in BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) na 12 maanden gebruik (zie rubriek 4.4).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies uitgevoerd met dienogest wezen niet op een verhoogd risico van acute bijwerkingen bij onopzettelijke inname van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Er is geen specifiek antidotum. Een dagelijkse inname van 20–30 mg dienogest (10 tot 15 maal hoger dan de dosis in Zafrilla) gedurende 24 weken van gebruik werd zeer goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, progestagenen; ATC-code: G03DB08

Dienogest is een nortestosteronderivaat zonder androgene maar juist met antiandrogene activiteit, ter grootte van ongeveer een derde van die van cyproteronacetaat. Dienogest bindt aan de progesteronreceptor van de humane uterus met slechts 10% van de relatieve affiniteit van progesteron. Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest een sterk progestageen effect *in vivo*. Dienogest heeft geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde activiteit *in vivo*.

De werking van dienogest bij endometriose berust op het reduceren van de endogene estradiolproductie waardoor de trofische effecten van estradiol op zowel het eutopisch als het ectopisch endometrium worden onderdrukt. Wanneer dienogest continu wordt toegediend, leidt het tot een hypo-estrogene, hypergestatische endocriene omgeving met als gevolg initieel decidualisatie van het endometriale weefsel, gevolgd door atrofie van endometrioselaesies.

Gegevens over werkzaamheid

Superioriteit van dienogest 2 mg tabletten ten opzichte van placebo is aangetoond in een drie maanden durende studie waaraan 198 patiënten met endometriose deelnamen. Endometriose-geassocieerde pijn in het kleine bekken werd gemeten op een Visuele Analoge Schaal (0-100 mm). Na 3 maanden behandeling met dienogest 2 mg tabletten werd een statistisch significant verschil tegenover placebo (delta = 12,3 mm; 95% BI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) en een klinisch relevante pijnvermindering ten opzichte van de uitgangssituatie (gemiddelde reductie = 27,4 mm \pm 22,9) gezien.

Na 3 maanden behandeling met dienogest 2 mg tabletten werd bij 37,3% van de patiënten een reductie in endometriose-geassocieerde pijn in het kleine bekken met 50% of meer bereikt, zonder een relevante verhoging in het gebruik van gelijktijdige pijnmedicatie (placebo 19,8%); een reductie van endometriose-geassocieerde pijn in het kleine bekken met 75% of meer zonder relevante toename van het gelijktijdig gebruik van pijnmedicatie werd bereikt bij 18,6% van de patiënten die dienogest 2 mg tabletten gebruikten (placebo: 7,3%).

De open-label verlenging van deze placebogecontroleerde studie wees op een voortdurende verbetering van met endometriose geassocieerde pijn in het kleine bekken gedurende een behandeling van maximaal 15 maanden.

De resultaten van deze placebogecontroleerde studie werden ondersteund door de resultaten verkregen in een 6 maanden durende actief gecontroleerde studie versus een GnRH-agonist met 252 patiënten met endometriose.

Drie studies met een totaal van 252 patiënten die een dagelijkse dosis van 2 mg dienogest ontvingen, lieten een substantiële reductie van endometrioselaesies zien na 6 maanden behandeling.

In een kleine studie (n=8 per doseringsgroep) werd aangetoond dat een dagelijkse dosering van 1 mg dienogest een anovulatoire status induceert na 1 maand behandeling. Dienogest 2 mg tabletten zijn niet getest op anticonceptieve effectiviteit in grotere studies.

Gegevens over veiligheid

Gedurende de behandeling met dienogest 2 mg tabletten worden endogene oestrogeenspiegels matig onderdrukt.

Momenteel zijn lange-termijn gegevens over botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen bij gebruiksters van dienogest 2 mg tabletten niet beschikbaar. De BMD is beoordeeld in 21 volwassen patiënten voor en na 6 maanden behandeling met dienogest 2 mg tabletten en er was geen vermindering in de gemiddelde BMD. Bij 29 patiënten die behandeld werden met leuprorelineacetaat (LA) werd een gemiddelde reductie van 4,04% \pm 4,84 gezien in dezelfde periode (delta tussen groepen = 4,29%; 95% BI: 1,93-6,66; $p < 0,0003$).

Er werden geen significante veranderingen gezien in de gemiddelde waarden van laboratoriumparameters (zoals hematologie, bloedchemie, leverenzymen, lipiden en HbA1C)

gedurende de behandeling met dienogest 2 mg tabletten gedurende een periode tot 15 maanden (n=168).

Veiligheid bij adolescenten

De veiligheid van dienogest 2 mg tabletten ten aanzien van BMD is onderzocht in een niet-gecontroleerde klinische studie gedurende een periode van 12 maanden bij 111 adolescente vrouwen (12 tot <18) met klinisch vermoede of bevestigde endometriose. De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) vanaf baseline in de 103 patiënten waarbij BMD-metingen werden uitgevoerd, was -1,2%. In een deelpopulatie van de patiënten met verminderde BMD werd een follow-up meting uitgevoerd 6 maanden na het einde van de behandeling die een toename van de BMD liet zien tot -0,6%.

Langetermijnveiligheid

Een langetermijn post-approval observationele actieve surveillancestudie werd uitgevoerd om de incidentie van een eerste optreden of verergering van klinisch relevante depressie en het optreden van bloedarmoede te onderzoeken. In totaal namen 27.840 vrouwen met een nieuw voorgeschreven hormonale therapie voor endometriose deel aan het onderzoek. Zij werden tot 7 jaar lang gevolgd. In totaal 3.023 vrouwen startten met een recept voor dienogest 2 mg en 3.371 patiënten startten met andere goedgekeurde endometriosegeneesmiddelen. De algemene aangepaste hazard ratio voor nieuwe gevallen van anemie waarbij de dienogest-patiënten werden vergeleken met de patiënten op andere goedgekeurde endometriosegeneesmiddelen was 1,1 (95% BI: 0,4 - 2,6). De aangepaste hazard ratio voor het risico op depressie waarbij dienogest werd vergeleken met andere goedgekeurde endometriosegeneesmiddelen was 1,8 (95% BI: 0,3-9,4). Een licht verhoogd risico op depressie bij dienogest-gebruikers in vergelijking met gebruikers van andere goedgekeurde endometriosegeneesmiddelen kon niet worden uitgesloten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend dienogest wordt snel en vrijwel geheel geabsorbeerd. Piek-serumconcentraties van 47 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na enkelvoudige inname. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen de doseringsbreedte van 1-8 mg.

Distributie

Dienogest bindt aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (sex hormone binding globulin, SHBG) of aan corticoïdbindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrije corticosteroid, 90% is specifiek gebonden aan albumine. Het schijnbare distributievolume (V_d/F) van dienogest is 40 l.

Biotransformatie

Dienogest wordt geheel gemetaboliseerd via de bekende routes van het steroïd metabolisme, met de vorming van endocrinologisch grotendeels inactieve metabolieten. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van dienogest, gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* studies. De metabolieten worden zeer snel uitgescheiden zodat de dominerende fractie in plasma het onveranderde dienogest is.

De metabolische klaringssnelheid uit het serum (Cl/F) is 64 ml/min.

Eliminatie

Dienogest serumspiegels nemen in twee fasen af. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 9-10 uur. Dienogest wordt uitgescheiden als metabolieten welke worden uitgescheiden in de urine en de feces in een verhouding van ongeveer 3:1 na orale toediening van 0,1 mg/kg. De halfwaardetijd van de uitscheiding in de urine van metabolieten is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd. Het grootste gedeelte hiervan wordt in de eerste 24 uur, vooral via de urine, uitgescheiden.

Steady-state condities

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Na dagelijkse inname stijgen de serumspiegels ongeveer 1,24 maal en worden steady-state condities na 4 dagen bereikt. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening van dienogest 2 mg tabletten kan worden voorspeld aan de hand van enkelvoudige dosis farmacokinetiek.

Farmacokinetiek in speciale groepen

Dienogest 2 mg tabletten zijn niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde nierfunctie.

Dienogest 2 mg tabletten zijn niet bestudeerd in patiënten met verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen speciale risico's voor mensen zien gebaseerd op conventionele studies van herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Er moet echter worden bedacht dat geslachtshormonen de groei van sommige hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel, voorgegelatineerd
Microkristallijne cellulose
Povidon K 25
Crospovidon (type A)
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

28, 84, 168 Zafrilla 2 mg tabletten worden verpakt in groene, harde PVC//Al blisterverpakkingen met weekaanduiding in een gevouwen kartonnen doos.

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

Gedeon Richter Plc.

1103 Boedapest,
Gyömrői út 19-21.
Hongarije

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

RVG 122487

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2019

Datum van verlenging van de vergunning: 13 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 3 mei 2024