

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dienogest Stragen 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg dienogest

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Wit, rond, 7,1 mm breed en 3,4 mm lang

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van endometriose

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Dienogest Stragen is dagelijks één tablet zonder hierbij pauzes in te lassen. De tablet wordt bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen, desgewenst met wat vloeistof. De tablet kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten moeten continu worden ingenomen, ongeacht het optreden van vaginaal bloedverlies. Zodra een verpakking op is, moet worden doorgegaan met de volgende verpakking zonder eerst een pauze in te lassen.

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

Elke vorm van hormonale anticonceptie dient te worden gestaakt vóór aanvang van de behandeling met Dienogest Stragen. Indien anticonceptie noodzakelijk is, dienen hiervoor niet-hormonale anticonceptie-methoden te worden gebruikt (bv. een barrièremethode).

Omgaan met vergeten tabletten:

De werkzaamheid van Dienogest Stragen kan afnemen wanneer er één of meerdere tabletten worden overgeslagen en door braken en/of diarree (wanneer dit optreedt binnen 3-4 uur na tabletinname). Wanneer de vrouw een of meer tabletten is vergeten in te nemen, dient ze zodra ze hieraan denkt slechts één tablet in te nemen, waarna ze de dag daarna kan doorgaan met het op het normale tijdstip innemen van de tablet. Een tablet die door braken of diarree niet is opgenomen dient op dezelfde wijze te worden vervangen door één tablet.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten:

Dienogest Stragen is bij kinderen voor de menarche niet geïndiceerd.

De veiligheid en werkzaamheid van Dienogest Stragen werd gedurende een periode van 12 maanden onderzocht in een niet-gecontroleerd klinisch onderzoek bij 111 adolescente vrouwen (12 - <18) met klinisch vermoede of bevestigde endometriose (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Geriatrische patiënten:

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

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Dienogest Stragen is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverziekte of die in het verleden een ernstige leverziekte hebben doorgemaakt (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

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

Wijze van toediening:

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Dienogest Stragen mag niet worden gebruikt wanneer één of meer van de hieronder genoemde aandoeningen zich voordoen. Deze lijst is gedeeltelijk afgeleid van informatie over andere preparaten die uitsluitend progestageen bevatten. Wanneer zich tijdens behandeling met Dienogest Stragen een van deze aandoeningen voordoet, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- actieve veneuze trombo-embolische aandoening
- manifeste of eerder doorgemaakte arteriële en cardiovasculaire aandoeningen (bv. myocardinfarct, CVA, ischemische hartziekte)
- diabetes mellitus met vaatproblemen
- manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leverziekte voor zover de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
- manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (goed- of kwaadaardig)
- manifeste of 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 Dienogest Stragen een preparaat is dat uitsluitend het hormoon progestageen bevat, kan worden aangenomen dat de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen die gelden bij gebruik van andere preparaten met uitsluitend een progestageen eveneens van toepassing zijn op Dienogest Stragen, al zijn niet alle waarschuwingen en voorzorgen gebaseerd op klinisch onderzoek met Dienogest Stragen.

Bij aanwezigheid of verslechtering van een van de aandoeningen/risicofactoren die hieronder zijn vermeld

moet een individuele analyse van de risico's en voordelen plaatsvinden voordat met het gebruik van Dienogest Stragen wordt gestart of voordat het gebruik wordt voortgezet.

- Ernstige uteriene bloedingen

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

- Veranderingen in bloedingspatroon

De meerderheid van de vrouwen die met Dienogest Stragen worden behandeld ervaart een verandering in haar menstruele bloedingspatroon (zie ook rubriek 4.8).

- Circulatoire aandoeningen

Epidemiologisch onderzoek biedt weinig bewijs voor een associatie tussen preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten en een verhoogd risico op een myocardinfarct of cerebrale trombo-embolie. Het risico op een cardiovasculair of cerebraal voorval wordt vaak gerelateerd aan ouder worden, hypertensie en roken. Door preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten kan bij vrouwen met hypertensie het risico op een hersenbloeding enigszins zijn verhoogd.

Uit sommige onderzoeken blijkt een licht verhoogd risico op een veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) bij gebruik van preparaten die uitsluitend een progestageen hormoon bevatten, hoewel dit niet statistisch significant was. 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, een grote chirurgische ingreep of een ernstig trauma. Wanneer sprake is van langdurige immobilisatie is het raadzaam het gebruik van Dienogest Stragen te staken (in het geval van een electieve chirurgische ingreep minstens vier weken van te voren) en de behandeling niet eerder dan twee weken na volledige hermobilisatie te hervatten.

Houd rekening met een verhoogd risico op een trombo-embolie in het kraambed.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt indien zich symptomen van een arteriële of veneuze trombo-embolie voordoen, of wanneer het vermoeden hierop bestaat.

- Tumoren

In een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken wordt een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op gediagnosticeerde borstkanker gerapporteerd bij vrouwen die momenteel orale anticonceptiva (OAC's) gebruiken, met name indien gebruik wordt gemaakt van preparaten die zowel oestrogeen als progestageen bevatten. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk gedurende de 10 jaar na het stoppen van het gebruik van een combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar is het aantal extra gevallen bij huidige en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het risico op de diagnose borstkanker bij gebruiksters van een preparaat dat uitsluitend het hormoon progestageen bevat, is mogelijk van dezelfde orde van grootte als het risico bij het gebruik van een combinatie-OAC. Voor preparaten die uitsluitend het hormoon progestageen bevatten, is het bewijs echter gebaseerd op een veel kleinere populatie en dus minder sterk dan dat voor combinatie-OAC's. Uit deze onderzoeken blijkt geen bewijs voor een causaal verband. Het is mogelijk dat het waargenomen patroon van een verhoogd risico komt door het feit dat borstkanker bij gebruiksters van een OAC eerder wordt gediagnosticeerd, of door de biologische effecten van OAC's of door beide. Doorgaans is de borstkanker op het moment van diagnose bij gebruiksters van een OAC klinisch minder ver gevorderd dan bij vrouwen die nooit een OAC hebben gebruikt.

Bij gebruiksters van hormonale stoffen zoals de stof in Dienogest Stragen wordt in zeldzame gevallen benigne levertumoren en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren gerapporteerd. In op zichzelf staande gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij vrouwen die Dienogest Stragen gebruiken, dient in de differentiaaldiagnose een levertumor te worden overwogen wanneer er sprake is van ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrote lever of symptomen van een intra-abdominale bloeding.

- Osteoporose

Veranderingen in de botmineraaldichtheid (BMD)

Bij adolescenten (12 tot 18 jaar) werd het gebruik van Dienogest Stragen gedurende een behandelperiode van 12 maanden in verband gebracht met een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) in de lumbale wervelkolom (L2-L4). De gemiddelde relatieve verandering in de BMD vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling (end of treatment, EOT) was -1,2% met een bereik tussen -6% en 5% (BI 95%: -1,70% en -0,78%, n=103). Bij herhaalde meting in een subgroep met afgenomen BMD-waarden werd 6 maanden na EOT een trend naar herstel gezien. (Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde: -2,3% bij EOT en -0,6% bij 6 maanden na EOT met een bereik tussen -9% en 6% (BI 95%: -1,20% en 0,06% (n=60)). Met name tijdens de adolescentie en de vroege volwassenheid is verlies van BMD in het bijzonder zorgwekkend, daar dit voor de botaangroei een essentiële periode is. Het is onbekend of de afname van de BMD in deze populatie tot een reductie van de maximale botmassa leidt en of het risico op botbreuken in het latere leven daardoor toeneemt (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Bij patiënten met een verhoogd risico op osteoporose moet voordat met het gebruik van Dienogest Stragen wordt gestart een nauwgezette afweging worden gemaakt tussen de risico's en de voordelen van de behandeling, omdat tijdens de behandeling met Dienogest Stragen de endogene oestrogeenspiegels enigszins worden verlaagd (zie rubriek 5.1).

Voor de gezondheid van de botten van vrouwen van alle leeftijden is voldoende inname van calcium en vitamine D, vanuit voeding of vanuit supplementen, belangrijk.

- Andere aandoeningen

Patiënten met een depressie in hun voorgeschiedenis moeten zorgvuldig worden geobserveerd en gebruik van het geneesmiddel moet worden gestaakt als de depressie in ernstige mate terugkomt.

Bij normotensieve vrouwen lijkt dienogest over het algemeen geen invloed op de bloeddruk te hebben. Indien er echter tijdens behandeling met Dienogest Stragen een langdurige, klinisch relevante hypertensie optreedt, verdient het aanbeveling de behandeling met Dienogest Stragen 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 Dienogest Stragen te stoppen.

Dienogest kan een gering effect op de perifere insulineresistentie en op de glucosetolerantie hebben. Diabetische vrouwen, met name diegenen met zwangerschapsdiabetes in de anamnese, dienen tijdens het gebruik van Dienogest Stragen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Een enkele maal kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met chloasma gravidarum in de voorgeschiedenis. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten tijdens het gebruik van Dienogest Stragen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden.

De kans dat een zwangerschap bij een gebruikster van een preparaat met uitsluitend progestageen ectopisch is, is groter dan bij een gebruikster van een combinatie-OAC. Daarom mag bij vrouwen met een extra-uteriene zwangerschap of een aandoening van de eileiders in de voorgeschiedenis alleen na een

nauwkeurige afweging van de risico's en de voordelen worden besloten tot het gebruik van Dienogest Stragen.

Tijdens het gebruik van Dienogest Stragen kunnen zich persisterende ovariële follikels (vaak functionele ovariumcysten genoemd) voordoen. De meeste van deze follikels zijn asymptomatisch, hoewel sommige van pijn in het kleine bekken vergezeld kunnen gaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op: De voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties vast te kunnen stellen.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Dienogest Stragen

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

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

Een lagere klaring van geslachtshormonen ten gevolge van enzymremming kan de blootstelling aan dienogest verhogen, wat tot ongewenste effecten kan leiden.

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

Enzyminductie kan al na enkele behandeldagen worden waargenomen. Gewoonlijk wordt de maximale enzyminductie binnen enkele weken gezien. Na het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie tot ongeveer 4 weken aanhouden.

Het effect van het CYP3A4-inducerende rifampicine werd onderzocht bij gezonde, postmenopauzale vrouwen. Gelijktijdige toediening van rifampicine met oestradiolvaleraat/dienogest-tabletten leidde tot een significante verlaging van de steady-state concentratie en systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol. De systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol nam bij steady state, gemeten aan de hand van de AUC (0-24 uur), af met respectievelijk 83% en 44%.

- Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:

Bij gelijktijdig toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van het progesteron 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 cytochrom P450 (CYP) 3A4.

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van dienogest verhogen. Bij gelijktijdig gebruik met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol nam de AUC (0-24 uur) voor dienogest

bij steady state met een factor van 2,9 toe. Gelijktijdige toediening van de matige remmer erythromycine verhoogde de AUC (0-24 uur) van dienogest bij steady state met een factor van 1,6.

- *Effecten van Dienogest Stragen op andere geneesmiddelen*

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

- *Interactie met voedsel*

Een gestandaardiseerde vetrijke maaltijd had geen effect op de biologische beschikbaarheid van Dienogest Stragen.

- *Laboratoriumonderzoek*

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Dienogest Stragen mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend omdat de behandeling van endometriose tijdens de zwangerschap niet noodzakelijk is.

Borstvoeding

Behandeling met Dienogest Stragen tijdens lactatie wordt niet aangeraden.

Het is onbekend of dienogest in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieronderzoek is aangetoond dat dienogest in de melk van ratten wordt uitgescheiden.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Dienogest Stragen moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat bij de meerderheid van de patiënten die met Dienogest Stragen worden behandeld de ovulatie wordt geremd. Dienogest Stragen is echter geen anticonceptiemiddel.

Als anticonceptie nodig is moet een niet-hormonale methode worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de menstruele cyclus zich binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met Dienogest Stragen normaliseert.

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 de bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA.

De MedDRA-term die het best van toepassing is, werd gebruikt om een zekere bijwerking, zijn synoniemen en gerelateerde aandoeningen te beschrijven.

Bijwerkingen komen gedurende de eerste maanden na aanvang van de behandeling met Dienogest Stragen vaker voor en nemen af bij het voortzetten van de behandeling. Er kunnen zich veranderingen in het bloedingsspatroon voordoen, zoals ‘spotting’, onregelmatig bloedverlies of amenorroe. Bij gebruiksters van Dienogest Stragen zijn de volgende bijwerkingen gemeld. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij behandeling met Dienogest Stragen zijn hoofdpijn (9,0%), pijnlijke borsten (5,4%), depressieve stemming (5,1%) en acne (5,1%).

Daarnaast ervaart de meerderheid van de patiënten die met Dienogest Stragen worden behandeld veranderingen in het menstruele bloedingsspatroon op. De menstruele bloedingsspatronen werden systematisch beoordeeld aan de hand van dagboeken die door patiënten zijn bijgehouden en werden geanalyseerd met behulp van de WHO 90-daagse referentieperiode-methode. Gedurende de eerste 90 dagen van de behandeling met Dienogest Stragen werden de volgende bloedingsspatronen gerapporteerd (n=290; 100%): amenorroe (1,7%), infrequent bloedverlies (27,2%), frequent bloedverlies (13,4%), onregelmatig bloedverlies (35,2%), verlengd bloedverlies (38,3%), normaal bloedverlies, wat dus inhoudt dat geen van de voorgaande categorieën van toepassing was (19,7%). Gedurende de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingsspatronen geobserveerd (n=149; 100%): amenorroe (28,2%), infrequent bloedverlies (24,2%), frequent bloedverlies (2,7%), onregelmatig bloedverlies (21,5%), verlengd bloedverlies (4,0%), normaal bloedverlies, wat dus inhoudt dat geen van de voorgaande categorieën van toepassing was (22,8%). Veranderingen in menstruele bloedingsspatronen werden slechts incidenteel door patiënten als bijwerking gerapporteerd (zie de bijwerkingentabel).

In onderstaande tabel zijn de frequenties van ongewenste effecten per MedDRA systeem/orgaanklasse (MedDRA SOC's) die voor Dienogest Stragen werden gerapporteerd samengevat. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). De frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vier klinische onderzoeken, met in totaal 332 patiënten (100%).

Tabel 1, bijwerkingentabel, fase III klinisch onderzoek, N=332

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	gewichtstoename	gewichtsverlies toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	depressieve stemming slaapstoornis nervositeit libidoverlies stemmingswijziging	angst depressie stemmingswisselingen
Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn migraine	stoornissen in het autonome zenuwstelsel aandachtsstoornis
Oogaandoeningen		droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus
Hartaandoeningen		Aspecifieke stoornis van het circulatoire systeem palpaties
Bloedvataandoeningen		hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening		dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid buikpijn flatulentie opgezette buik braken	diarree obstipatie buikklachten maag-darmonsteking gingivitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	acne alopecia	droge huid hyperhidrose pruritus hirsutisme onychoclaseroos dermatitis abnormale haargroei lichtgevoelighedsreactie pigmentatiestoornis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn	botpijn spierspasmen pijn in de ledematen zwaar gevoel in de ledematen
Nier- en urinewegaandoeningen		urinewegsinfectie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten ovariumcyste opvliegers uteriene/vaginale bloeding inclusief spotting	vaginale candidiasis vulvovaginale droogheid genitale afscheiding pijn in het kleine bekken atrofische vulvovaginitis borsttumor fibrocystische borstziekte borstverharding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenische aandoeningen prikkelbaarheid	oedeem

Afname van de botmineraaldichtheid

In een niet-gecontroleerd klinisch onderzoek met 111 adolescente vrouwen (12 tot 18 jaar) die met

Dienogest Stragen, werden behandeld, ondergingen er 103 een BMD-meting. Bij ongeveer 72% van deze deelnemers aan het onderzoek deed zich na 12 maanden gebruik een afname van de BMD in de lumbale wervelkolom (L2-L4) voor (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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onderzoek naar acute toxiciteit dat met dienogest is verricht gaf geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op acute bijwerkingen bij het onbedoeld innemen van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Er is geen specifiek antidotum. Een dagelijkse inname gedurende 24 weken van 20–30 mg dienogest (10 tot 15 maal hoger dan de dosis in Dienogest Stragen) werd zeer goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen, ATC-code: G03DB08

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

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

Gegevens over de werkzaamheid:

Superioriteit van Dienogest Stragen ten opzichte van placebo is aangetoond in een drie maanden durend onderzoek waaraan 198 patiënten met endometriose deelnamen. Aan endometriose gerelateerde pijn in het kleine bekken werd gemeten met de Visuele Analoge Schaal (0-100 mm). Na drie maanden behandeling met Dienogest Stragen werd een statistisch significant verschil tegenover placebo gezien ($\Delta = 12,3$ 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).

Na drie maanden behandeling met Dienogest Stragen werd bij 37,3% van de patiënten een daling van de aan endometriose gerelateerde pijn in het kleine bekken met 50% of meer bereikt, zonder een relevante verhoging van het gebruik van gelijktijdige pijnmedicatie (placebo 19,8%); bij 18,6% van de patiënten die Dienogest Stragen gebruikten werd een daling met 75% of meer van de aan endometriose gerelateerde pijn bereikt zonder relevante toename van het gelijktijdig gebruik van pijnmedicatie (placebo: 7,3%).

Het uitbreidingsonderzoek met open label en een behandelduur tot aan 15 maanden van dit placebogecontroleerde onderzoek wees op een aanhoudende verbetering van de aan endometriose gerelateerde pijn in het kleine bekken.

De resultaten van dit placebogecontroleerd onderzoek werden ondersteund door de resultaten van een 6 maanden durend onderzoek met 252 patiënten met endometriose met een actieve controlegroep met een GnRH-agonist.

Drie onderzoeken waaraan in totaal 252 patiënten deelnamen, die een dagelijkse dosis van 2 mg dienogest ontvingen, toonden na 6 maanden behandeling een substantiële reductie van endometrioselaesies.

In een klein onderzoek (n=8 per doseringsgroep) werd aangetoond dat een dagelijkse dosering van 1 mg dienogest na één maand behandeling een anovulatoire status induceert. Dienogest Stragen is niet in grotere onderzoeken op anticonceptieve effectiviteit getest.

Gegevens over de veiligheid:

Gedurende behandeling met Dienogest Stragen worden endogene oestrogenspiegels matig onderdrukt. Bij gebruiksters van Dienogest Stragen zijn momenteel geen gegevens op lange termijn beschikbaar over de botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen. De BMD werd bij 21 volwassen patiënten voor en na 6 maanden behandeling met Dienogest Stragen beoordeeld, waarbij geen daling van de gemiddelde BMD werd waargenomen.

Bij 29 patiënten die met leuprorelineacetaat (LA) werden behandeld, werd na dezelfde periode een gemiddelde reductie van $4,04\% \pm 4,84$ gezien (Δ tussen groepen = $4,29\%$; 95% BI: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Tijdens behandeling met Dienogest Stragen tot aan maximaal 15 maanden (n=168) werden geen significante veranderingen gezien in de gemiddelde waarden van standaard laboratoriumparameters (zoals hematologie, bloedchemie, leverenzymen, lipiden en HbA1C).

Veiligheid bij adolescenten

De veiligheid van Dienogest Stragen met betrekking tot de BMD werd gedurende een periode van 12 maanden onderzocht in een klinisch onderzoek zonder controlegroep bij 111 adolescente vrouwen (12 tot 18 jaar) bij wie een klinisch vermoeden bestond op endometriose of bij wie dit was bevestigd. De gemiddelde relatieve verandering in de BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) vanaf de uitgangssituatie was bij de 103 patiënten bij wie de BMD-metingen werden uitgevoerd $-1,2\%$. In een deelpopulatie van de patiënten met een verminderde BMD werd 6 maanden na het einde van de behandeling een vervolgmeting uitgevoerd die een toename van de BMD liet zien tot aan $-0,6\%$.

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 volledig geabsorbeerd. Ongeveer 1,5 uur na enkelvoudige inname worden piek-serumconcentraties van 47 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen het doseringsbereik van 1 - 8 mg.

- Distributie

Dienogest bindt aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of aan corticoïdbindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie in het middel is aanwezig als vrij corticoïd, 90% is aspecifiek gebonden aan albumine.

Het schijnbare distributievolume (Vd/F) van dienogest is 40 l.

- Biotransformatie

Dienogest wordt geheel gemetaboliseerd via de bekende routes voor het metabolisme van steroïden, waarbij endocrinologisch grotendeels inactieve metabolieten worden gevormd. Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek blijkt dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat bij het metabolisme van dienogest is betrokken. De metabolieten worden zeer snel uitgescheiden zodat de dominerende fractie in plasma het onveranderde dienogest is.

De metabole klaringssnelheid uit serum Cl/F is 64 ml/min.

- Eliminatie

De serumspiegels van dienogest nemen in twee fasen af. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 9-10 uur. Na orale toediening van 0,1 mg/kg wordt dienogest via de urine en de feces in een verhouding van ongeveer 3:1 uitgescheiden in de vorm van metabolieten. De halfwaardetijd van de uitscheiding van metabolieten in urine 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 uitgescheiden, voornamelijk via de urine.

- Steady-state-condities

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

- Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Dienogest Stragen is niet specifiek bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Dienogest Stragen is niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Hierbij moet echter wel in gedachten worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose,
Voorverstijfseld maiszetmeel,
Crospovidon,
Povidon K25,
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat,

Filmomhulling:

AquaPolish wit:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Gehydrogeneerd katoenzaadolie
Talk
Titaandioxide (E171)

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 bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Er worden 14 witte filmomhulde tabletten verpakt in een blisterverpakking van PVC (250 µm)-aluminium (20 µm).

Twee blisterverpakkingen met elk 14 tabletten worden vervolgens verpakt in een zakje van PET (polyethyleen tereftalaat)/aluminium/PE (polyethyleen), waardoor de tabletten tegen vocht worden beschermd.

Vervolgens worden één of drie zakken verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 28 en 84 filmomhulde tabletten.

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

Stragen France SA,
30 Rue Edouard Nieuport,
69008 Lyon,
Frankrijk

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

RVG 122556

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 maart 2019
Datum van laatste verlenging: 17 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 23 juli 2024.