

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dimetrum 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg dienogest.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 63 mg lactose monohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Wit tot licht geelachtig rond tablet met markering 'D2' aan de ene zijde en zonder markering aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van endometriose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsroute

Voor oraal gebruik.

Dosering

De dosering van Dimetrum 2 mg tabletten is één tablet dagelijks zonder onderbrekingen, welke het liefst elke dag op 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 Dimetrum 2 mg tabletten wordt begonnen. Als anticonceptie noodzakelijk is, dienen niet-hormonale anticonceptie methoden te worden gebruikt (bijv. een barrièremethode).

Omgaan met vergeten tabletten

De werkzaamheid van Dimetrum 2 mg tabletten kan verminderd zijn in 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 een 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

Dimetrum 2 mg tabletten is niet geïndiceerd bij kinderen voor de menarche.

De veiligheid en werkzaamheid van 2 mg dienogest is onderzocht in een niet-gecontroleerde klinische studie gedurende een periode van 12 maanden 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 Dimetrum 2 mg tabletten in de geriatrische populatie

Patiënten met verminderde leverfunctie

Dimetrum 2 mg tabletten is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bestaande of in het verleden doorgemaakte ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- actieve veneuze trombo-embolische aandoening
- manifeste of eerder doorgemaakte arteriële en cardiovasculaire aandoeningen, (bijv. hartinfarct, CVA, ischemische hartziekte)
- diabetes mellitus met vaatafwijkingen
- manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zo lang als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
- manifeste of in eerder doorgemaakte levertumoren (goed- of kwaadaardig)
- manifeste of het vermoeden van geslachtshormoon afhankelijke maligne aandoeningen
- vaginaal bloedverlies waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Omdat Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten, al zijn niet alle waarschuwingen en voorzorgen gebaseerd op klinische studies met Dimetrum 2 mg tabletten.

Als een of meer van de aandoeningen of 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 Dimetrum 2 mg tabletten kan worden gestart of voortgezet.

- Ernstige uteriene bloedingen

Uteriene bloedingen, bijvoorbeeld bij vrouwen met adenomyosis uteri of uteriene leiomyomata, kunnen verergeren bij gebruik van Dimetrum 2 mg tabletten. Hevig en continu bloedverlies kan leiden tot anemie (in sommige gevallen ernstig). In geval van anemie moet worden overwogen de behandeling met Dimetrum 2 mg tabletten te staken.

- Veranderingen in bloedingspatroon

De meerderheid van de vrouwen die behandeld worden met 2 mg dienogest ervaren veranderingen in hun menstruele bloedingspatronen (zie 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 immobilisatie wordt geadviseerd het gebruik van Dimetrum 2 mg tabletten te staken (in het geval van een electieve chirurgische ingreep minstens 4 weken van te voren) en de behandeling niet te hervatten voordat de patiënt 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 tromboembolie 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 AOC'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 Dimetrum 2 mg tabletten. 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 Dimetrum 2 mg tabletten gebruiken.

- Osteoporose

Veranderingen in botmineraaldichtheid (BMD)

Het gebruik van 2 mg dienogest 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 Dimetrum 2 mg tabletten wordt gestart, omdat endogene oestrogeenspiegels matig worden verlaagd gedurende de behandeling met Dimetrum 2 mg tabletten (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 Dimetrum 2 mg tabletten een langdurige, klinisch relevante hypertensie optreedt, wordt geadviseerd om de behandeling met Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten te stoppen.

Dienogest kan een gering effect hebben op perifere insuline resistentie en glucosetolerantie. Diabetische vrouwen, met name diegenen met zwangerschapsdiabetes in de anamnese, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd tijdens het gebruik van Dimetrum 2 mg tabletten.

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 Dimetrum 2 mg tabletten.

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-uterine zwangerschap of een aandoening van de eileiders alleen na een nauwkeurige afweging van het risico en het nut besloten worden Dimetrum 2 mg tabletten te gebruiken.

Persisterende ovariële follikels (vaak functionele ovariumcysten genoemd) kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Dimetrum 2 mg tabletten. Deze follikels zijn meestal asymptomatisch maar sommige kunnen gepaard gaan met pijn in het kleine bekken.

- Lactose

Elke tablet Dimetrum 2 mg tabletten bevat 63 mg lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, die een lactosevrij dieet volgen moeten de hoeveelheid lactose in Dimetrum 2 mg tabletten in aanmerking nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

- Effecten van andere geneesmiddelen op Dimetrum 2 mg tabletten

Progestagenen, waaronder dienogest, worden vooral door het cytochroom P450 enzym 3A4 (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 Dimetrum 2 mg tabletten 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), bijvoorbeeld: fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sintjanskruid (*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 concentratie 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-transcriptase remmers, 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 is 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 Dimetrum 2 mg tabletten 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 gestandaardiseerd dieet met hoog vetgehalte had geen effect op de biologische beschikbaarheid van dienogest.

- 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. corticosteroidbindend 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).

Dimetrum 2 mg tabletten dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen omdat er geen noodzaak bestaat endometriose te behandelen tijdens een zwangerschap.

Borstvoeding

Behandeling met Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten. Dimetrum 2 mg tabletten 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 Dimetrum 2 mg tabletten.

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 ongewenste effecten is gebaseerd op MedDRA.

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

Ongewenste effecten komen vaker voor gedurende de eerste maanden na de aanvang van de behandeling met 2 mg dienogest en worden minder bij voortgezette behandeling. Veranderingen in het bloedingsspatroon, zoals 'spotting', onregelmatig bloedverlies of amenorroe kunnen voorkomen. De volgende ongewenste effecten zijn gemeld bij gebruiksters van 2 mg dienogest. De meest frequent voorkomende ongewenste effecten bij de behandeling met 2 mg dienogest 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 2 mg dienogest 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 referentie periode methode. Gedurende de eerste 90 dagen van de behandeling met 2 mg dienogest 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, dus geen van de voorgaande categorieën (19,7%). Gedurende de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingsspatronen geobserveerd (n=149; 100%): Amenorroe (28,%), 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 bloedingsspatronen werden slechts incidenteel door patiënten als bijwerking gerapporteerd (zie de bijwerkingen tabel).

De frequenties van ongewenste effecten per MedDRA orgaanklasse (MedDRA SOCs) gerapporteerd voor 2 mg dienogest zijn samengevat in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep worden ongewenste effecten weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). De frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vier klinische onderzoeken, met totaal 332 patiënten (100%).

Tabel 1, bijwerkingentabel, fase III klinische onderzoeken, N=332

Orgaan Systeem Klasse (MedDRA SOC)	Vaak	Soms
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen		anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	gewichtstoename	gewichtsafname toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	gedepimeerde stemming slaapstoornis nervositeit libidoverlies veranderde stemming	angstig gevoel depressie stemmingswisselingen
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn migraine	stoornissen in het autonome zenuwstelsel verstoorde alertheid
Oogaandoeningen		droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus
Hartaandoeningen		aspecifieke stoornis van het circulatoir systeem palpitaties
Bloedvataan- doeningen		hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspnoe
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid buikpijn flatulentie licht opgeblazen gevoel braken	diarree obstipatie opgeblazen gevoel gastrointestinale ontsteking gingivitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	acne alopecia	droge huid hyperhidrose pruritus hirsutisme onychoclasis roos dermatitis abnormale haargroei overgevoeligheid voor licht pigmentatiestoornis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn	botpijn spierspasmen pijn in extremiteit zwaar gevoel in extremiteiten

Nier- en urineweg-aandoeningen		urineweginfectie
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	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 borst aandoening borst induratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	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 2 mg dienogest, 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 wordt 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 2 mg dienogest) gedurende 24 weken van gebruik 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 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 endometrioselesies.

Gegevens over werkzaamheid:

Superioriteit van 2 mg dienogest 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 drie maanden behandeling met 2 mg dienogest werd een statistisch significant verschil tegenover placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95%-CI: 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 drie maanden behandeling met 2 mg dienogest 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 75% of meer zonder relevante toename van het gelijktijdig gebruik van pijnmedicatie werd bereikt bij 18,6% van de patiënten die 2 mg dienogest 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 tot 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 endometrioselesies 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 één maand behandeling. Dienogest is niet getest op anticonceptieve effectiviteit in grotere studies.

Gegevens over veiligheid:

Gedurende de behandeling met 2 mg dienogest worden endogene oestrogenspiegels matig onderdrukt. Momenteel zijn lange-termijn gegevens over botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen bij gebruiksters van 2 mg dienogest niet beschikbaar. De BMD is beoordeeld in 21 volwassen patiënten voor en na 6 maanden behandeling met 2 mg dienogest 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 (tussen groepen = 4,29%; 95%-CI: 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 2 mg dienogest gedurende een periode tot 15 maanden (n=168).

Veiligheid bij adolescenten

De veiligheid van 2 mg dienogest in ten aanzien van BMD is onderzocht in een niet-gecontroleerde klinische studie gedurende een periode van 12 maanden bij 111 adolescente vrouwen (12 - <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 volledig 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 (SHBG) of aan corticoïdbindend globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij corticoïd, 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 steroid 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 kan worden voorspeld aan de hand van enkelvoudige dosis farmacokinetiek.

Farmacokinetiek in speciale groepen

2 mg dienogest is niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde nierfunctie.

2 mg dienogest is 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

Povidon K30

Gepregelatineerd maiszetmeel

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden verpakt in groene PVC/PVDC-Al blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

28, 84 and 168 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

Besins Healthcare Netherlands BV.
Servaasbolwerk 14
3512 NK Utrecht
Nederland

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

RVG 122572

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2019
Datum van laatste verlenging: 26 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 6 juli 2023.