

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dienosis 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 2 mg diogenest

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk tablet bevat 62,8 mg lactosemonohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, platwandige tabletten met afgeschuinde randen met de inscriptie “NC” aan de ene zijde en “22” aan de andere zijde met een diameter van ongeveer 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutisch indicaties

Behandeling van endometriose

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Dienosis 2 mg tabletten is één tablet per dag zonder onderbreking, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip met wat vloeistof indien nodig. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

De tabletten moeten onafgebroken ingenomen worden zonder rekening te houden met een eventuele vaginale bloeding. Wanneer een verpakking leeg is moet de volgende zonder onderbreking gestart worden.

Er is geen ervaring met Dienosis 2 mg tabletten behandeling >15 maanden van patiënten met endometriose.

De behandeling kan op ieder moment van de menstruele cyclus gestart worden.

Elke vorm van hormonale contraceptie moet gestopt worden voor de toediening van de Dienosis 2 mg tabletten. Indien anticonceptie vereist is, moeten niet-hormonale anticonceptiemethoden worden gebruikt (bv. Barrière methode).

Een tablet vergeten:

De werkzaamheid van Dienosis 2 mg tabletten kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten, braken en/of diarree (indien dit optreedt binnen 3-4 uur na inname van de tablet). Wanneer er één of meerdere

tabletten vergeten zijn, dan dient de vrouw slechts één tablet te nemen, vanaf het ogenblik ze eraan denkt en dan gewoon verder de volgende dag op het normale tijdstip. Een tablet die niet opgenomen is omwille van braken of diarree moet zo ook opnieuw ingenomen worden.

Bijkomende informatie inzake speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten:

Dienosis 2 mg tabletten is niet geïndiceerd voor kinderen voorafgaand aan de menarche.

De veiligheid en werkzaamheid van dienogest werd onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 adolescente vrouwen (12- <18 jaar) met klinisch verdachte of bevestigde endometriose (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Geriatrische patiënten:

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten bij geriatrische patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Dienosis 2 mg tabletten is gecontra-indiceerd bij patiënten met een huidige of vroegere ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Dienosis 2 mg-tabletten mogen niet worden gebruikt bij de aanwezigheid van één van onderstaande aandoeningen, die gedeeltelijk afgeleid zijn van andere preparaten die alleen progesteron bevatten. Indien een van de aandoeningen optreedt tijdens het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten, moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden.

- actieve veneuze trombo-embolische aandoening
- arteriële en cardiovasculaire aandoening, heden of verleden (bijvoorbeeld myocardiaal infarct, cerebrovasculair accident, ischemische hartaandoening)
- diabetes mellitus met vasculaire betrokkenheid
- aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden nog niet genormaliseerd zijn
- aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
- bekende of verdenking van geslachtshormoonafhankelijke kwaadaardige tumoren
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Aangezien Dienosis 2 mg tabletten een progestageen-monopreparaat is, kan aangenomen worden dat de speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van progestageenmonopreparaten ook gelden voor het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten, hoewel niet alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gebaseerd zijn op respectieve bevindingen in de klinische studies met dienogest.

Indien één van de hieronder vermelde aandoeningen/risicofactoren aanwezig is of verslechtert, moet een individuele risico-analyse uitgevoerd worden voordat de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten gestart of voortgezet kan worden.

- Ernstige baarmoederbloeding

Baarmoederbloeding, bijvoorbeeld bij vrouwen met adenomyosis uteri of baarmoeder leiomyomata, kan verergeren door het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten. Als de bloeding hevig en continu is, kan dit leiden tot bloedarmoede (in sommige gevallen ernstig). In het geval van anemie moet worden overwogen om de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten stop te zetten.

- Verandering van het bloedingspatroon

De meerderheid van de patiënten die met Dienosis 2 mg-tabletten werden behandeld, ervaart veranderingen in hun menstrueel bloedingpatroon (zie rubriek 4.8).

- Aandoening van de bloedsomloop

Uit epidemiologische studies is er weinig bewijs voor een verband tussen progestageen-monopreparaten en een verhoogd risico op een myocardinfarct of cerebrale trombo-embolie. Het risico op cardiovasculaire en cerebrale gebeurtenissen is eerder gerelateerd aan toenemende leeftijd, hypertensie en roken. Bij vrouwen met hypertensie kan het risico op een beroerte enigszins verhoogd worden door preparaten met alleen progestageen.

Hoewel ze niet statistisch significant zijn, geven sommige studies aan dat er een licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (diep-veneuze trombose, longembolie) bestaat bij het gebruik van progestageen-monopreparaten. Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) omvatten een positieve persoonlijke of familiegeschiedenis (VTE bij een zus/broer of ouder op een relatief jonge leeftijd), leeftijd, obesitas, langdurige immobilisatie, grote operatie of groot trauma. In geval van langdurige immobilisatie is het raadzaam om het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten (in het geval van een electieve operatie tenminste vier weken tevoren) stop te zetten en de behandeling niet te hervatten tot twee weken na volledige re-mobilisatie.

Het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens het kraambed moet overwogen worden.

De behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden wanneer er symptomen zijn van een arteriële of veneuze trombose of een vermoeden hiervan.

- Tumoren

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies meldde dat er een licht verhoogd relatief risico ($RR = 1,24$) is van het diagnosticeren van borstkanker bij vrouwen die momenteel orale anticonceptiva (OAC) gebruiken, voornamelijk met behulp van oestrogeen-progestageenpreparaten. Het overmatige risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na stopzetting van gecombineerd OAC gebruik. Omdat borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zeldzaam is, is het overmatig aantal diagnoses van borstkanker bij huidige en recente gecombineerde-AOC-gebruikers klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het risico dat borstkanker wordt vastgesteld bij gebruikers van progestageen-monopreparaten is mogelijk van dezelfde orde van grootte als het aantal dat is geassocieerd met gecombineerd OAC. Voor progestageen-monopreparaten is het bewijs echter gebaseerd op veel kleinere populaties van gebruikers en dus minder overtuigend dan dat voor gecombineerd OAC's. Deze studies leveren geen bewijs voor oorzakelijk verband. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan te wijten zijn aan een eerdere diagnose van borstkanker bij OAC-gebruikers, de biologische effecten van OAC of een combinatie van beide. De borstkanker die bij gebruikers van OAC wordt gediagnosticeerd, is klinisch minder vergevorderd dan de kankers die gediagnosticeerd worden bij mensen die nooit OAC gebruikt hebben.

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en, nog zeldzamer, kwaadaardige levertumoren

gerapporteerd bij gebruikers van hormonale stoffen zoals die in Dienosis 2 mg-tabletten. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij de differentiaaldiagnose moet een levertumor overwogen worden indien er bij vrouwen die Dienosis 2 mg tabletten gebruiken ernstige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding optreedt.

Osteoporose

Veranderingen in botmineraaldichtheid (BMD).

Het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten bij adolescenten (12 tot <18 jaar) gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden was geassocieerd met een afname in botmineraaldichtheid (BMD) in de lumbale wervelkolom (L2-L4). De gemiddelde relatieve verandering in BMD vanaf start tot het einde van de behandeling (EOT) was -1,2% met een spreiding tussen -6% en 5% (BI 95%: -1,70% en -0,78%, n=103). Herhaalde meting op 6 maanden na de EOT in een subgroep met verlaagde BMD-waarden vertoonde een trend richting herstel. (Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van baseline: -2,3% bij EOT en -0,6% bij 6 maanden na EOT met daartussen een bereik van -9% en 6% (IC 95%: -1,20% en 0,06%, n=60).

Verlies van BMD is in het bijzonder van belang tijdens de adolescentie en vroege volwassenheid, een kritieke periode van botaanwas. Het is onbekend of de BMD-afname bij deze leeftijdsgroep de piekbotmassa zal verminderen en het risico op fracturen op latere leeftijd zal vergroten. (Zie rubrieken 4.2 en 5.1)

Bij patiënten met een verhoogd risico op osteoporose dient een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen te worden gemaakt voordat een behandeling met Dienosis 2 mg tabletten gestart wordt, omdat de endogene oestrogeenspiegels matig verlaagd worden tijdens de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten (zie rubriek 5.1).

Adequate inname van calcium en vitamine D, ongeacht of het uit het dieet komt of uit supplementen, is belangrijk voor de gezondheid van de botten bij vrouwen van alle leeftijden.

- Andere aandoeningen

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie moeten zorgvuldig geobserveerd worden en het middel moet stopgezet worden indien de depressie in ernstige mate terugkeert.

Dienogest lijkt in het algemeen geen invloed te hebben op de bloeddruk bij normotensieve vrouwen. Indien er echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten, is het raadzaam om de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten stop te zetten en de hypertensie te behandelen.

Bij herhaling van cholestatische geelzucht en/of jeuk die het eerst plaatsvond tijdens de zwangerschap of vóór het gebruik van geslachtssteroïden, dient men de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten stop te zetten.

Dienogest kan een gering effect hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Diabetische vrouwen, vooral diegenen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes mellitus, dienen zorgvuldig geobserveerd te worden tijdens het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten.

Soms kan melasma voorkomen, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van melasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot melasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van Dienosis 2 mg tabletten.

Zwangerschappen die optreden bij gebruikers van progestageen-monopreparaten welke gebruikt worden voor anticonceptie, zullen waarschijnlijk vaker ectopisch zijn dan zwangerschappen bij gebruikers van gecombineerde orale anticonceptiva. Daarom dient bij vrouwen met een voorgeschiedenis van extra-uteriene zwangerschap of een vermindering van de buisfunctie de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten

gestart te worden na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

Persistente ovariumfollikels (vaak aangeduid als functionele ovariumcysten) kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Dienosis 2 mg-tabletten. De meeste van deze follikels zijn asymptomatisch, hoewel sommige gepaard kunnen gaan met pijn aan de bekken.

Lactose

Elke Dienosis 2 mg tablet bevat 62,8 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschrijfinformatie van gelijktijdig toegediende medicatie moet geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Dienosis 2 mg-tabletten

Progestogenen, waaronder dienogest, worden voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 3A4-systeem (CYP3A4), zowel in het darmslijmvlies als in de lever. Daarom kunnen inductoren of remmers van CYP3A4 het metabolisme van progestagenen beïnvloeden.

Een verhoogde klaring van geslachtshormonen als gevolg van enzyminductie kan het therapeutische effect van Dienosis 2 mg tabletten verminderen en kan leiden tot bijwerkingen, bijv. veranderingen in het uterine bloedingsprofiel.

Een verminderde klaring van geslachtshormonen als gevolg van remming van het enzym kan de blootstelling aan dienogest verhogen en kan tot ongewenste bijwerkingen leiden.

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

Enzyminductie kan al waargenomen worden na een paar dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken waargenomen. Na stopzetting van de medicamenteuze therapie kan de enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden.

Het effect van de CYP 3A4-inductor rifampicine werd onderzocht bij gezonde vrouwen na de menopauze. Gelijktijdige toediening van rifampicine met estradiolvaleraat/dienogest-tabletten leidde tot significante afnames van steady-state concentraties en systemische blootstellingen van dienogest en estradiol. De systemische blootstelling van dienogest en estradiol bij steady-state, gemeten met behulp van de AUC (0-24u), daalde met respectievelijk 83% en 44%.

- Stoffen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen:
Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van HIV-proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptase-remmers, waaronder combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van het progestine verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

- Stoffen die de klaring van geslachtshormonen verminderen (enzymremmers)
Dienogest is een substraat van cytochroom P450 (CYP) 3A4.

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van dienogest verhogen.

Gelijktijdige toediening met de sterke CYP3A4-enzymremmer ketoconazol resulteerde in een 2,9-voudige toename van de AUC (0-24 uur) in steady-state voor dienogest. Gelijktijdige toediening van de matige remmer erythromycine verhoogde de AUC (0-24 uur) van dienogest in steady-state 1,6-voudig.

- Effecten van Dienosis 2 mg tabletten bij andere geneesmiddelen

Op basis van *in vitro* remmingsstudies is een klinisch relevante interactie van dienogest met het door cytochroom P450-enzym gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

- Interactie met voeding.

Een standaard vetrijke maaltijd had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van 2 mg dienogest-tabletten.

- Laboratoriumtesten

Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (drager) eiwitten (bijv. corticosteroidbindend globuline en lipide-/lipoproteïnefracties), parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen de normale laboratoriumwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Studies met dieren wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Dienosis 2 mg tabletten mogen niet aan zwangere vrouwen worden toegediend, omdat het niet nodig is om endometrioze tijdens de zwangerschap te behandelen.

Borstvoeding

Behandeling met Dienosis 2 mg tabletten tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Het is onbekend of dienogest wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van dienogest in rattenmelk aangetoond.

Er moet besloten worden of borstvoeding stopgezet moet worden of dat de behandeling met Dienogest stopgezet moet worden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet genomen worden.

Vruchtbaarheid

Op basis van de beschikbare gegevens wordt de ovulatie geremd bij de meerderheid van de patiënten tijdens de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten. Dienosis 2 mg tabletten zijn echter geen voorbehoedmiddel.

Er dient een niet-hormonale methode gebruikt te worden indien contraceptie vereist is. (zie rubriek 4.2).

Op basis van de beschikbare gegevens, keert de menstruatiecyclus terug naar normaal binnen 2 maanden na het stop zetten van de behandeling met Dienosis 2 mg tabletten.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het bedienen van machines waargenomen bij gebruikers van producten die dienogest bevatten.

4.8 Bijwerkingen

Weergave van bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA.

De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en de synoniemen en gerelateerde voorwaarden ervan te beschrijven.

Bijwerkingen komen vaker voor tijdens de eerste maanden na het begin van de behandeling met dienogest en nemen af bij voortgezette behandeling. Er kunnen veranderingen optreden in het bloedingsspatroon, zoals spotting, onregelmatige bloedingen of amenorroe. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruikers van 2 mg dienogest. De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling met 2 mg dienogest zijn hoofdpijn (9,0%), ongemak van de borsten (5,4%), depressieve stemming (5,1%) en acne (5,1%).

Bovendien, de meerderheid van de patiënten behandeld met 2 mg dienogest ervaren veranderingen in hun menstrueel bloedingsspatroon. Menstruele bloedingsspatronen werden systematisch beoordeeld met behulp van dagboeken van de patiënt en werden geanalyseerd met behulp van de WHO 90 dagen-referentieperiode-methode. Tijdens de eerste 90 dagen behandeling met 2 mg dienogest werden de volgende bloedingsspatronen waargenomen (n=290; 100%): Amenorroe (1,7%), niet-frequente bloeding (27,2%), frequente bloeding (13,4%), onregelmatige bloeding (35,2%), langdurige bloeding (38,3%), normale bloeding, d.w.z. geen van de vorige categorieën (19,7%). Tijdens de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingsspatronen waargenomen (n= 49, 100%): Amenorroe (28,2%), niet-frequente bloeding (24,2%), frequente bloeding (2,7%), onregelmatige bloeding (21,5%), langdurige bloeding (4,0%), normale bloeding, d.w.z. geen van de vorige categorieën (22,8%). Veranderingen in menstruatiebloedingen werden slechts incidenteel gemeld als bijwerking bij de patiënten (zie tabel met bijwerkingen).

De frequenties van bijwerkingen door middel van MedDRA-systeem/orgaanklasse gerapporteerd met 2 mg dienogest zijn samengevat in de onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep worden de 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 samengevatte gegevens van vier klinische studies, waaronder 332 patiënten (100%).

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) bijwerkingen, klinische proeven fase III, N = 332

Systeem/Orgaanklasse (MedDRA)	Normaal	Abnormaal
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		anemie
voedings- en stofwisselingsstoornissen	gewichtstoename	gewichtsafname verhoogde eetlust
Psychische stoornissen	depressieve stemming slaapstoornis zenuwachtigheid verlies van libido stemmingsverandering	angst depressie stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn migraine	verstoring van de balans van het autonome zenuwstelsel aandachtsstoornis
Oogaandoeningen		droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus
Hartaandoeningen		niet-specifieke aandoening van de bloedsomloop hartkloppingen
Bloedvataandoeningen		hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		ademnood
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid abdominale pijn winderigheid opgezette buik braken	diarree obstipatie buikpijn gastro-intestinale ontsteking gingivitis
Huid- en onderhuid aandoeningen	acne alopecia	droge huid hyperhidrose pruritus hirsutisme onychoclasia roos dermatitis abnormale haargroei
		fotosensitiviteitsreactie pigmentstoornis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn	botpijn spierspasmen pijn in de ledematen zwaarte in ledematen
Nier- en urinewegenaandoeningen		urinewegeninfectie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	ongemak van de borsten ovariumcyste opvliegers uteriene/vaginale bloedingen inclusief spotting	vaginale candidiasis vulvovaginale droogheid genitale ontlading bekkenpijnatrofische vulvovaginitis borstmassa fibrocystische borstziekte verharding van de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenische aandoeningen prikkelbaarheid	oedeem

Afname van botmineraaldichtheid

In een ongecontroleerde klinische studie met 111 adolescente vrouwen (12 tot <18 jaar) die werden behandeld met 2 mg dienogest, hadden 103 BMD-metingen. Ongeveer 72% van deze deelnemers aan het onderzoek ervoer een afname van de BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) na 12 maanden gebruik (zie rubriek 4.4).

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na toestemming van het geneesmiddel is belangrijk. Hiermee kan de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel voortdurend gecontroleerd worden. Professionelen 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 die zijn uitgevoerd met dienogest duiden niet op een risico van acute bijwerkingen in het geval van onbedoelde inname van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Er is geen specifiek tegengif. Een dagelijkse inname van 20 - 30 mg dienogest (10 tot 15 maal hogere dosering dan in Dienosis 2 mg tabletten) bij gebruik gedurende 24 weken werd zeer goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestogenen, ATC-code: G03DB08

Dienogest is een nortestosteronderivaat met niet een androgene maar eerder een anti-androgene activiteit van ongeveer een derde van dat van cyproteronacetaat. Dienogest bindt zich met slechts 10% van de relatieve affiniteit van progesteron aan de progesteronreceptor van de menselijke baarmoeder. Ondanks zijn lage affiniteit voor de progesteronreceptor, heeft dienogest in vivo een sterk progestogeen effect. Dienogest heeft geen significant androgene, mineraalcortisol- of glucocortisolactiviteit in vivo.

Dienogest werkt in op endometriose door de endogene productie van oestradiol te verminderen en onderdrukt zo de trofische effecten van estradiol op zowel het eutopische als het ectopische endometrium. Bij voortdurende toediening leidt dienogest tot een hypo-oestrogene, hypergestagene endocriene omgeving die initiële decidualisatie van endometriumweefsel veroorzaakt, gevolgd door atrofie van endometriose-laesies.

Gegevens over de werkzaamheid

De superioriteit van 2 mg dienogest ten opzichte van placebo werd aangetoond in een studie van 3 maanden bij 198 patiënten met endometriose. Endometriose-geassocieerde bekkenpijn werd gemeten op een visuele analoge schaal (0-100 mm). Na 3 maanden behandeling met 2 mg dienogest werd er

een statistisch significant verschil in vergelijking met placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95% BI: 6.4 - 18.1; $p < 0,0001$) en een klinisch relevante vermindering van pijn vergeleken met de basislijn (gemiddelde afname = $27,4$ mm $\pm$ 22,9) aangetoond.

Na 3 maanden behandeling was er een vermindering van met endometriose-geassocieerde bekkenpijn met 50% of meer zonder relevante toename van gelijktijdige pijnmedicatie bereikt bij 37,3% van de patiënten op 2 mg dienogest (placebo: 19,8%); een vermindering van met endometriose geassocieerde bekkenpijn met 75% of meer zonder relevante toename van gelijktijdig pijnmedicatie werd bereikt bij 18,6% van de patiënten op 2 mg dienogest (placebo: 7,3%).

De open-label verlenging van deze placebo-gecontroleerde studie suggereerde een voortdurende verbetering van endometriose-geassocieerde bekkenpijn gedurende een behandelingsduur tot 15 maanden.

De placebo-gecontroleerde resultaten werden ondersteund door de resultaten verkregen in een 6 maanden actief-gecontroleerde studie versus een GnRH-agonist bij 252 patiënten met endometriose.

Drie studies met in totaal 252 patiënten die een dagelijkse dosering van 2 mg dienogest kregen, toonden een aanzienlijke vermindering aan van endometrioselaesies na 6 maanden behandeling.

In een kleine studie ($n=8$ per dosisgroep) bleek na 1 maand behandeling dat een dagelijkse dosering van 1 mg dienogest een anovulatoire toestand veroorzaakt. 2 mg dienogest is niet getest op anticonceptiewerkzaamheid in grotere studies.

Veiligheidsgegevens:

Endogene oestrogeenspiegels worden matig onderdrukt tijdens de behandeling met 2 mg dienogest.

Momenteel zijn er geen lange-termijn gegevens beschikbaar over botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen bij gebruikers van 2 mg dienogest. Bij 21 volwassen patiënten werd de BMD nagekeken vóór en na 6 maanden behandeling met 2 mg dienogest en er was geen vermindering van de gemiddelde BMD. Bij 29 patiënten behandeld met leuproreline acetaat (LA), werd na dezelfde periode een gemiddelde reductie van $4,04\% \pm 4,84$ geconstateerd (Δ tussen groepen = 4,29%; 95% BI: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Er werden geen belangrijke veranderingen van de gemiddelde waarden van de standaard laboratoriumparameters (waaronder hematologie, bloedchemie, leverenzymen, lipiden en HbA1C) waargenomen gedurende de behandeling met 2 mg dienogest gedurende maximaal 15 maanden ($n=168$).

Veiligheid bij adolescenten

De veiligheid van 2 mg dienogest met betrekking tot BMD werd onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 adolescente vrouwen (12 tot <18 jaar) met klinische verdenking van of klinisch bevestigde endometriose. De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) ten opzichte van de startwaarde bij de 103 patiënten met BMD-meting was -1,2%. In een subgroep van de patiënten met een verlaagde BMD werd 6 maanden na het einde van de behandeling een follow-up meting uitgevoerd en deze liet een toename van de BMD zien tot -0,6%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Piek serum concentraties van 47 ng /ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na een enkele inname. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosis-proportioneel binnen het dosisbereik van 1 - 8 mg.

Distributie

Dienogest is gebonden aan serumalbumine en bindt zich niet aan het sexhormoonbindende globuline (SHBG) of cortisolbindende globuline (CBG). 10% van de totale serumconcentratie van het middel is aanwezig als vrije steroïd, 90% is niet-specifiek gebonden aan albumine.

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

Biotransformatie

Dienogest wordt volledig gemetaboliseerd door de bekende routes van het steroïde metabolisme, met de vorming van endocrinologisch grotendeels inactieve metabolieten. Op basis van in vitro en in vivo studies is CYP3A4 het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van dienogest. De metabolieten worden zeer snel uitgescheiden zodat in het plasma onveranderde dienogest de dominerende factor is .

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

Eliminatie

Dienogest-serumwaarden nemen in twee fasen af. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 9-10 uur. Dienogest wordt uitgescheiden in de vorm van metabolieten die na orale toediening van 0,1 mg/kg worden uitgescheiden in een urinaire tot fecale ratio van ongeveer 3:1. De halfwaardetijd van de uitscheiding via metabolieten in de urine is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd, het grootste deel van deze hoeveelheid wordt binnen de eerste 24 uur uitgescheiden, meestal met de urine.

Steady-statecondities

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Na dagelijkse inname nemen de serum-spiegels van het serum ongeveer 1,24-voudig toe en bereiken steady-state-omstandigheden na 4 dagen behandeling. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening van Dienosis 2 mg tabletten kan voorspeld worden op basis van de farmacokinetiek van één enkele dosis.

De farmacokinetiek bij Speciale Patiëntgroepen

Dienogest is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Dienogest is niet onderzocht bij personen met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Men dient echter in gedachten te houden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Aardappelzetmeel
Crospovidon Type A
Povidon K-25
Talk
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zitten in blisterverpakkingen bestaande uit groene PVC/ PVDC-film en aluminiumfolie. Ze worden geleverd in een blisterverpakking met 14 tabletten.

Verpakkingen bevatten 28, 84 of 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:

NAARI B.V.
Kanaalstraat 12 B,
5347KM Oss
Nederland

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

RVG 123003.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 Juli 2019
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 1 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 januari 2024