

 8. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dienosis, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31152

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dienosis

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2 mg dienogest.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 62,8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide til råhvide, runde, flade tabletter med skrå kanter, der er præget med "NC" på den ene side og "22" på den anden side, og som har en diameter på cirka 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af endometriose.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

En tablet daglig uden afbrydelse og helst på samme tidspunkt af dagen. Tabletten kan tages med lidt vand, og kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Tabletterne skal tages kontinuerligt, uanset vaginal blødning. Når en pakning er tom, skal kvinden begynde på den næste pakke uden pause.

Der er ingen erfaring med behandling med Dienosis i mere end 15 måneder hos patienter med endometriose.

Behandlingen kan påbegyndes en hvilken som helst dag i menstruationscyklen.

Kvinden skal stoppe en evt. hormonel prævention, før hun starter med Dienosis. Hvis prævention er påkrævet, skal der anvendes ikke-hormonelle præventionsmidler (f.eks. barrieremetoden).

*Glemte tabletter:*

Virkningen af Dienosis kan være nedsat, hvis kvinden glemmer en eller flere tabletter, eller hvis hun kaster op eller har diaré (inden for 3-4 timer efter tabletindtagelsen). Hvis kvinden har glemt at tage en eller flere tabletter, skal hun kun tage én tablet så hurtigt, hun kommer i tanke om det, og skal derefter fortsætte den næste dag på det sædvanlige tidspunkt. En tablet, der ikke er blevet absorberet pga. opkastning eller diaré, skal ligeledes erstattes af én tablet.

***Yderligere oplysninger om specielle patientgrupper***

*Pædiatrisk population:*

Dienosis er ikke indiceret til behandling af børn før menarchen.

Sikkerhed og virkning ved dienogest blev undersøgt i et ikke-kontrolleret klinisk studie over 12 måneder hos 111 unge kvinder (12 til < 18 år) med klinisk formodet eller bekræftet endometriose (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Ældre patienter:*

Der er ingen relevant indikation for at anvende Dienosis til ældre patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dienosis er kontraindiceret til patienter med nuværende eller tidligere svær leversygdom (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Der er ingen oplysninger, der tyder på, at det er nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration:

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Dienosis må ikke anvendes, hvis en af tilstandene nedenfor forekommer. Oplysningerne er delvis hentet fra information om andre rene gestagenpræparater. Hvis en af disse tilstande opstår under brugen af Dienosis, skal behandlingen omgående seponeres.

* aktiv, venøs tromboembolisk sygdom
* tidligere eller nuværende arteriel og kardiovaskulær sygdom (f.eks. myokardieinfarkt, cerebrovaskulært tilfælde, iskæmisk hjertesygdom)
* diabetes mellitus med vaskulære problemer
* tidligere eller nuværende svær leversygdom, hvis leverfunktionsværdierne ikke er blevet normale igen
* nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
* kendte eller formodede kønshormonafhængige maligne tilstande
* ikke-diagnosticeret vaginalblødning
* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Da Dienosis er et rent gestagenpræparat, må det antages, at de særlige advarsler og forsigtighedsregler, som gælder for brugen af rene gestagenpræparater, også gælder for Dienosis, selvom ikke alle advarsler og forsigtighedsregler er baseret på tilsvarende observationer i kliniske studier med dienogest.

Hvis en af de nedenstående tilstande/risikofaktorer er til stede eller bliver forværret, skal der foretages en individuel analyse af fordele og ulemper, før behandlingen med Dienosis påbegyndes eller fortsættes.

*Alvorlig uterin blødning*

Uterin blødning hos kvinder med f.eks. adenomyosis uteri eller uterint leiomyom kan blive forværret ved anvendelsen af Dienosis. Hvis blødningen er stærk og fortsætter over tid, kan det medføre anæmi (alvorlig i nogle tilfælde). Ved anæmi skal seponering af Dienosis overvejes.

*Ændringer i blødningsmønstret*

Hovedparten af de patienter, der er blevet behandlet med Dienosis, oplevede ændringer i deres blødningsmønster (se pkt. 4.8).

*Kredsløbssygdomme*

Epidemiologiske studier giver kun ringe evidens for en forbindelse mellem rene gestagenpræparater og en øget risiko for myokardieinfarkt eller cerebral tromboemboli. Risikoen for kardiovaskulære og cerebrale hændelser er snarere relateret til stigende alder, hypertension og rygning. Risikoen for at få et slagtilfælde er måske lidt større hos kvinder med hypertension, der bruger rene gestagenpræparater.

Nogle studier tyder på, at brugen af rene gestagenpræparater er forbundet med en let øget risiko for venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli), men resultaterne er ikke statistisk signifikante. De almindeligt anerkendte risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE) omfatter en personlig eller familiær anamnese (VTE hos en søster/bror eller en forælder i en relativt tidlig alder), alder, fedme, langvarig immobilisering, større kirurgi eller større traumer. Ved længere tids immobilisering bør behandlingen med Dienosis seponeres (i tilfælde af elektiv kirurgi mindst 4 uger før) og ikke genoptages før to uger efter fuldstændig rehabilitering.

Den øgede risiko for tromboemboli i puerperium skal tages i betragtning.

Hvis der er symptomer på eller mistanke om arteriel eller venøs trombose, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt.

*Tumorer*

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at der er en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for diagnosticering af brystkræft hos kvinder, som bruger orale kontraceptiva, især østrogen/gestagen-præparater. Den øgede risiko aftager gradvist i de følgende 10 år efter ophør med anvendelsen af orale kontraceptiva af kombinationstypen. Da brystkræft er sjælden hos kvinder under 40 år, er antallet af ekstra brystkræftdiagnoser hos nuværende og tidligere brugere af orale kontraceptiva af kombinationstypen lille i forhold til den samlede risiko for at få brystkræft. Risikoen for at få diagnosen brystkræft hos brugere af rene gestagenpræparater er muligvis af samme størrelsesorden som risikoen hos brugere af orale kontraceptiva af kombinationstypen. Evidensen hos brugere af rene gestagen­præparater baserer sig imidlertid på en meget mindre population og er derfor mindre konklusiv end for brugere af orale kontraceptiva af kombinationstypen. Disse studier giver ikke evidens for årsagssammenhæng. Det observerede mønster for en øget risiko kan skyldes en tidligere diagnosticering af brystkræft hos brugere af orale kontraceptiva, den biologiske effekt af orale kontraceptiva eller en kombination af begge dele. Brystkræft, som er diagnosticeret hos brugere af orale kontraceptiva, synes at være klinisk mindre fremskreden end brystkræft hos kvinder, som aldrig har brugt orale kontraceptiva.

I sjældne tilfælde er der set benigne og endnu sjældnere maligne levertumorer hos brugere af hormonelle stoffer, som f.eks. det Dienosis indeholder. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende, intraabdominale blødninger. Levertumor bør overvejes i differentialdiagnosen, hvis der opstår svære, øvre abdominale smerter, forstørrelse af leveren eller tegn på intraabdominal blødning hos kvinder, som tager Dienosis.

*Osteoporose*

Ændringer i knoglemineraltæthed (BMD)

Anvendelse af Dienosis til unge (12 til < 18 år) i en behandlingsperiode på 12 måneder medførte et fald i knoglemineraltætheden (BMD) i den lumbale columna (L2-L4). Den relative gennemsnitlige ændring i BMD fra baseline til behandlingsafslutning (EOT) var -1,2 % med et interval mellem -6 % og 5 % (IC 95 %; -1,70 % og -0,78 %, n=103). Gentagen måling 6 måneder efter EOT i en undergruppe med nedsatte BMD-værdier viste en tendens til restitution. (Relativ gennemsnitlig ændring fra baseline: -2,3 % ved EOT og -0,6 % 6 måneder efter EOT med et interval mellem -9 % og 6 % (IC 95 %: -1,20 % og 0,06 % (n=60)).

Tab af BMD er især et problem i ungdommen og i den tidlige voksenalder, som er en kritisk periode for knogletilvækst. Det vides ikke, om nedsat BMD i denne population vil reducere den maksimale knoglemasse og øge risikoen for frakturer senere i livet (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter, der har en øget risiko for at få osteoporose, skal der foretages en omhyggelig vurdering af fordele og ulemper, før kvinden begynder at tage Dienosis, da de endogene østrogenniveauer falder moderat under behandling med Dienosis (se pkt. 5.1).

Tilstrækkelig indtagelse af calcium og D-vitamin, via kosten eller som kosttilskud, er vigtig for knoglesundheden hos kvinder i alle aldre.

*Andre tilstande*

Patienter med depression i anamnesen bør kontrolleres omhyggeligt, og lægemidlet bør seponeres, hvis depressionen vender tilbage i alvorlig grad.

Dienogest påvirker generelt ikke blodtrykket hos normotensive kvinder, men hvis der udvikles vedvarende, klinisk signifikant hypertension under brugen af Dienosis, bør Dienosis seponeres, og hypertensionen behandles.

Brugen af Dienosis skal stoppes ved tilbagevenden af cholestatisk gulsot og/eller pruritus, som forekom tidligere under graviditet eller ved brug af kønshormoner.

Dienogest kan have en let indvirkning på den perifere insulinresistens og på glukosetolerancen. Kvinder med diabetes, især kvinder med svangerskabsbetinget diabetes mellitus i anamnesen, bør overvåges omhyggeligt, mens de tager Dienosis.

Der kan af og til forekomme chloasma, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder, som har tendens til chloasma, bør undgå eksponering for sol eller ultraviolet lys, mens de tager Dienosis.

De graviditeter, som forekommer blandt brugere af rene gestagenpræparater, som anvendes til prævention, har en større risiko for at blive ektopiske, end graviditeter blandt brugere af orale kontraceptiva af kombinationstypen. Dienosis bør derfor kun bruges af kvinder med tidligere ekstrauterin graviditet eller nedsat æggelederfunktion efter nøje vurdering af fordele og ulemper.

Der kan forekomme persisterende ovariefollikler (ofte kaldet funktionelle ovariecyster) under brugen af Dienosis. De fleste af folliklerne er asymptomatiske, men nogle kan dog ledsages af underlivssmerter.

*Lactose*

Hver Dienosis 2 mg tablet indeholder 62,8 mg lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galac­tosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: For at identificere potentielle interaktioner henvises til produktresuméet for samtidigt indgivne lægemidler.

* *Andre lægemidlers virkning på Dienosis*

Gestagener, herunder dienogest, metaboliseres fortrinsvis af cytochrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), som findes både i den intestinale slimhinde og i leveren. Induktorer eller hæmmere af CYP3A4 kan derfor påvirke metaboliseringen af gestagener.

En øget clearance af kønshormoner på grund af enzyminduktion kan nedsætte Dienosis terapeutiske virkning og medføre bivirkninger, f.eks. ændringer i den uterine blødningsprofil.

En nedsat clearance af kønshormoner på grund af enzymhæmning kan øge eksponeringen for dienogest og kan medføre bivirkninger.

* Stoffer, der øger clearance af kønshormoner (reduceret virkning ved enzyminduktion), f.eks.: phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og præparater, som indeholder prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*).

Enzyminduktion kan allerede ses efter få dages behandling. Den maksimale enzyminduktion ses generelt inden for få uger. Efter behandlingens ophør kan enzyminduktionen være opretholdt i omkring 4 uger.

Virkningen af CYP 3A4-induktoren rifampicin blev undersøgt hos raske, postmenopausale kvinder. Samtidig indgift af rifampicin og estradiolvalerat/dienogest-tabletter medførte et signifikant fald i steady-state-koncentrationen og den systemiske eksponering af dienogest og estradiol. Den systemiske eksponering af dienogest og estradiol ved steady-state, målt ved AUC(0-24t), faldt med hhv. 83 % og 44 %.

* Stoffer med variabel virkning på clearance af kønshormoner: Når de gives sammen med kønshormoner, kan mange kombinationer af hiv-proteasehæmmere og non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med hcv-hæmmere, øge eller reducere plasmakoncentrationerne af progestin. Nettovirkningen af disse ændringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevant,
* Stoffer, der reducerer clearance af kønshormoner (enzymhæmmere)

Dienogest er et substrat af cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er ikke kendt. Samtidig indgift af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af dienogest.

Samtidig indgift med den stærke CYP3A4-enzymhæmmer ketoconazol medførte en stigning i AUC (0-24t) ved steady-state for dienogest på 2,9 gange. Samtidig indgift af den moderate hæmmer erythromycin øgede AUC (0-24t) for dienogest med 1,6 gange.

* *Dienosis’**virkning på andre lægemidler*

Baseret på studier af hæmning *in vitro* er en klinisk relevant interaktion af dienogest med cytochrom P450-enzymmedieret metabolisme af andre lægemidler ikke sandsynlig.

* *Interaktion med fødevarer*

Et standardiseret måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke Dienosis’ biotilgængelighed.

* *Laboratorieundersøgelser*

Brugen af gestagener kan påvirke resultaterne af visse laboratorieundersøgelser, herunder biokemiske parametre for funktionen af lever, skjoldbruskkirtel, binyrer og nyrer, plasmakoncentrationerne af (bærer)proteiner, (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraktioner), parametre for karbohydratmetabolismen og parametre for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne holder sig normalt inden for de normale laboratorieværdier.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af dienogest til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Dienosis må ikke anvendes til gravide kvinder, da der ikke er nogen grund til at behandle endometriose under graviditet.

Amning

Dienosis bør ikke anvendes under amning.

Det er ukendt, om dienogest udskilles i human mælk. Dyrestudier har påvist udskillelse af dienogest i mælken hos rotter.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Dienosis seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Ud fra de tilgængelige oplysninger hæmmes ægløsningen hos størstedelen af de patienter, der bliver behandlet med Dienosis. Dienosis er imidlertid ikke et præventionsmiddel.

Der skal bruges en ikke-hormonel metode, hvis prævention er nødvendig (se pkt. 4.2).

Ud fra tilgængelige oplysninger vender menstruationscyklusen tilbage til det normale inden for 2 måneder efter, at behandlingen med Dienosis er ophørt.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke set virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner efter brug af præparater, der indeholder dienogest.

**4.8 Bivirkninger**

Præsentationen af bivirkningerne er baseret på MedDRA.

Den mest relevante MedDRA-betegnelse er anvendt til at beskrive en bestemt reaktion og dens synonymer og tilhørende tilstande.

Bivirkninger forekommer mere almindeligt i de første måneder efter starten af behandling med dienogest og aftager under fortsat behandling. Der kan forekomme ændringer i blødningsmønstret, som f.eks. pletblødninger, uregelmæssige blødninger og amenorré. Følgende bivirkninger er set hos brugere af 2 mg dienogest. De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med 2 mg dienogest er hovedpine (9,0 %), ubehag i brystet (5,4 %), nedtrykthed (5,1 %) og akne (5,1 %).

Desuden oplevede de fleste af de patienter, der blev behandlet med 2 mg dienogest, ændringer i mønsteret for deres menstruationsblødning. Blødningsmønsteret blev vurderet systematisk via patientdagbøger og blev analyseret ved hjælp af WHO’s 90-dages referencemetode. Under de første 90 dages behandling med 2 mg dienogest blev følgende blødningsmønster set (n=290; 100 %): Amenorré (1,7 %), sjældent forekommende blødning (27,2 %), hyppig blødning (13,4 %), uregelmæssig blødning (35,2 %), langvarig blødning (38,3 %), normal blødning, dvs. ingen af de forrige kategorier (19,7 %). Under den fjerde referenceperiode sås følgende blødningsmønstre (n=149; 100 %): Amenorré (28,2 %), sjældent forekommende blødning (24,2 %), hyppig blødning (2,7 %), uregelmæssig blødning (21,5 %), langvarig blødning (4,0 %), normal blødning, dvs. ingen af de forrige kategorier (22,8 %). Ændringer i blødningsmønsteret blev kun lejlighedsvist indberettet som en bivirkning af patienterne (se bivirkningsoversigten).

Hyppigheden af bivirkningerne i forbindelse med 2 mg dienogest er opstillet efter MedDRA-systemorganklasser i tabellen nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter hyppighed med de hyppigst forekommende først. Hyppigheden er defineret som almindelig (≥1/100 til <1/10) og ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100). Hyppighederne er baseret på de samlede oplysninger fra fire kliniske studier med 332 patienter (100 %).

**Tabel 1. Bivirkninger i kliniske studier i fase III, N = 332**

| **Systemorganklasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | anæmi |
| **Metabolisme og ernæring** | vægtøgning | vægttabøget appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | nedtrykthedsøvnproblemernervøsitetnedsat libido ændret stemningsleje | angstdepressionhumørsvingninger |
| **Nervesystemet** | hovedpinemigræne | ubalancer i det autonome nervesystem opmærksomhedsforstyrrelser |
| **Øjne** |  | tørre øjne |
| **Øre og labyrint** |  | tinnitus |
| **Hjerte** |  | uspecifikke kredsløbsforstyrrelser palpitationer  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | kvalmemavesmerterflatulens udspilet abdomenopkastning | diaréobstipationabdominalt ubehag gastrointestinal inflammation gingivitis |
| **Hud og subkutane væv**  | akne alopeci  | tør hudhyperhidrosispruritus hirsutisme onychoclasi skæl i hovedbunden dermatitis abnorm hårvækstfotosensitivitetsreaktioner pigmentændringer  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | rygsmerter  | knoglesmertermuskelspasmersmerter i ekstremiteternetunghed i ekstremiteterne |
| **Nyrer og urinveje** |  | urinvejsinfektioner |
| **Det reproduktive system og mammae**  | brystgener ovariecysterhedetureuterin/vaginalblødning, herunder pletblødning | vaginal candidiasisvulvovaginal tørhed udflådunderlivssmerteratrofisk vulvovaginitisbrystudfyldningfibrocystisk brystsygdominduration af brystet |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  | asteniirritabilitet | ødem |

**Fald i knoglemineraltætheden**

I et ikke-kontrolleret klinisk studie med 111 unge kvinder (12 til <18 år), der blev behandlet med 2 mg dienogest, fik 103 foretaget BMD-måling. Ca. 72 % af disse studiedeltagere oplevede et fald i BMD i den lumbale columna (L2-L4) efter 12 måneders behandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Akutte toksicitetsstudier med dienogest tyder ikke på en risiko for akutte bivirkninger efter utilsigtet indtagelse af en dosis, som er flere gange højere end den daglige, terapeutiske dosis. Der er ingen specifik antidot. En daglig dosis på 20-30 mg dienogest (10-15 gange højere dosis end i Dienosis) i 24 uger tåltes godt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 03 DB 08. Gestagener.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Dienogest er et nortestosteronderivat, som ikke har androgen, men snarere antiandrogen aktivitet, som er ca. en tredjedel af cyproteronacetats. Dienogest bindes til progesteron­receptorer i den humane uterus med kun 10 % af den relative affinitet af progesteron. Trods den lave affinitet til progesteronreceptoren har dienogest en stærk gestagen aktivitet *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dienogest virker på endometriose ved at nedsætte den endogene produktion af estradiol og derved undertrykke den trofiske virkning af estradiol på både eutopisk og ektopisk endometrium. Når dienogest gives kontinuerligt, resulterer det i et hypoøstrogent, hypergestagent endokrint miljø, som medfører initial decidualisering af endometrievæv efterfulgt af atrofi af endometrioselæsioner.

Data om virkningen

Det er dokumenteret, at der er en fordel ved 2 mg dienogest i forhold til placebo i et 3-måneders studie, som omfattede 198 patienter med endometriose. Underlivssmerter i forbindelse med endometriose blev målt på en visuel analog skala (0-100 mm). Efter 3 måneders behandling med 2 mg dienogest sås en statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo (Δ = 12,3 mm; 95 % CI: 6,4-18,1; p<0,0001) og en klinisk relevant reduktion i smerterne sammenlignet med baseline (gennemsnitlige reduktion = 27,4 mm ± 22,9).

Efter 3 måneders behandling blev der opnået en reduktion i underlivssmerterne i forbindelse med endometriose på 50 % eller mere, uden en relevant stigning i samtidig indgivet smertemedicin, hos 37,3 % af de patienter, der fik 2 mg dienogest (placebo: 19,8 %); der blev opnået en reduktion i underlivssmerterne i forbindelse med endometriose på 75 % eller mere, uden en relevant stigning i samtidig indgivet smertemedicin, hos 18,6 % af de patienter, der fik 2 mg dienogest (placebo: 7,3 %).

En ublindet forlængelse af dette placebokontrollerede studie viste fortsat bedring af underlivssmerter i forbindelse med endometriose efter op til 15 måneders behandling.

De placebokontrollerede resultater blev understøttet af de resultater, der blev opnået i et 6-måneders aktivt kontrolleret studie versus en GnRH-agonist med 252 patienter med endometriose.

Tre studier med i alt 252 patienter, der fik en daglig dosis på 2 mg dienogest, viste en betydelig reduktion i endometrioselæsionerne efter 6 måneders behandling.

I et lille studie (n = 8 pr. dosisgruppe) har det vist sig, at en daglig dosis på 1 mg dienogest inducerer en anovulatorisk tilstand efter 1 måneds behandling. 2 mg dienogest er ikke undersøgt for kontraceptiv virkning i større studier.

Data om sikkerhed

Det endogene østrogenniveau er moderat supprimeret under behandling med 2 mg dienogest.

Der er på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige langtidsdata om knoglemineraltætheden (BMD) og risikoen for frakturer hos brugere af 2 mg dienogest. Knoglemineraltætheden blev vurderet hos 21 voksne patienter før og efter 6 måneders behandling med 2 mg dienogest, og der var ingen reduktion i den gennemsnitlige knoglemineraltæthed. Hos 29 patienter, der blev behandlet med leuprorelinacetat (LA), sås der en gennemsnitlig reduktion på 4,04 % ± 4,84 % efter den samme periode (Δ mellem grupperne = 4,29 %; 95 % CI: 1,93–6,66; p<0,0003).

Under behandling med 2 mg dienogest i op til 15 måneder (n=168) blev der ikke set signifikante ændringer i de gennemsnitlige værdier af standardlaboratorieparametrene (herunder hæmatologi, blodkemi, leverenzymer, lipider og HbA1C).

Sikkerhed hos unge kvinder

Sikkerheden ved 2 mg dienogest med hensyn til BMD blev undersøgt i et ikke-kontrolleret klinisk studie over 12 måneder hos 111 unge kvinder (12 til <18 år) med klinisk formodet eller bekræftet endometriose. Den relative gennemsnitlige ændring i BMD i den lumbale columna (L2-L4) fra *baseline* hos de 103 patienter, der fik foretaget BMD-måling, var -1,2 %. Hos en undergruppe af patienterne med nedsat BMD blev der 6 måneder efter seponering af behandling foretaget en opfølgende måling, der viste en stigning i BMD til -0,6 %.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt indgivet dienogest absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Efter en enkeltdosis opnås maksimale serumkoncentrationer på 47 ng/ml efter ca. 1,5 time. Biotilgængeligheden er ca. 91 %. Dienogests farmakokinetik er proportional med dosis inden for doseringsområdet 1‑8 mg.

Fordeling

Dienogest er bundet til serumalbumin, og binder sig ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG).10 % af den totale serumkoncentration findes som frit steroid, mens 90 % er bundet uspecifikt til albumin.

Dienogests tilsyneladende distributionsvolumen (Vd/F) er 40 l.

Biotransformation

Dienogest metaboliseres fuldstændigt via de kendte veje for steroidmetabolisme ved dannelse af metabolitter, som for det meste er endokrinologisk inaktive. Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier er CYP3A4 hovedenzymet i metabolismen af dienogest. Metabolitterne udskilles meget hurtigt, så uomdannet dienogest er den dominerende fraktion i plasma.

Den metaboliske clearancehastighed fra serum Cl/F er 64 ml/min.

Elimination

Serumkoncentrationerne af dienogest aftager i to faser. Den endelige dispositionsfase er karakteriseret ved en halveringstid på ca. 9-10 timer. Efter oral indgift af 0,1 mg/kg udskilles dienogest som metabolitter via urin og fæces i forholdet ca. 3:1. Halveringstiden for udskillelsen af urinmetabolitterne er 14 timer. Efter oral indgift bliver ca. 86 % af den indgivne dosis udskilt i løbet af 6 dage, idet hovedparten udskilles inden for 24 timer, hovedsageligt med urinen.

Steady-state

Dienogests farmakokinetik påvirkes ikke af SHBG-niveauerne. Efter daglig indtagelse øges serumkoncentrationerne ca. 1,24 gange og når steady-state efter 4 dages behandling. Dienogests farmakokinetik efter gentagen indgift af Dienosis kan forudsiges ud fra enkeltdosis-farmakokinetikken.

Farmakokinetikken for specielle patientgrupper

Dienogest er ikke specifikt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Dienogest er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, potentiel karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. Det skal dog erindres, at kønshormoner kan fremme væksten af visse hormonafhængige væv og tumor.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Kartoffelstivelse

Crospovidon (Type A)

Povidon K25

Talcum

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i blisterkort, der består af grøn PVC/PVDC-film og aluminiumsfolie. De udleveres i blisterkort, der indeholder 14 tabletter.

Æsker indeholder 28, 84 eller 168 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

NAARI B.V.

Rietveldenweg 102

5222 AS ’s-Hertogenbosch

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61056

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. januar 2024