

 1. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zafrilla, tabletter**

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

31049

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zafrilla

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2 mg dienogest.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 62,80 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide eller næsten hvide, runde, flade tabletter med skrå kanter, præget med “G 93” på den ene side og “RG” på den anden side. Tabletternes diameter er 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af endometriose.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen af Zafrilla er en tablet daglig uden afbrydelse, fortrinsvis indtaget på samme tid hver dag med væske efter behov. Tabletten kan indtages med eller uden føde.

Tabletterne bør indtages kontinuerligt uden hensyntagen til vaginalblødning. Når en pakke er tømt, skal den næste startes uden afbrydelse.

Behandlingen kan påbegyndes på enhver dag i menstruationscyklussen.

Enhver hormonel præventionsform skal stoppes, før du begynder at tage Zafrilla. Hvis prævention er påkrævet, bør ikke-hormonelle præventionsformer anvendes (f.eks. barrieremetoden).

*Hvis du har glemt at tage tabletter*

Effekten af Zafrilla kan blive reduceret, hvis kvinden glemmer at tage en eller flere tabletter, kaster op og/eller får diarré (hvis det sker inden for 3-4 timer, efter at du har taget tabletten). Hvis kvinden har glemt en eller flere tabletter, skal hun kun tage en tablet, lige så snart hum kommer i tanke om det, og siden fortsætte med at tage tabletterne næste dag på det normale tidspunkt. En tablet, der ikke er optaget i kroppen grundet opkast eller diarré, skal ligeledes erstattes ved at tage en ny tablet.

***Særlige populationer***

*Pædiatrisk population*

Zafrilla er ikke indikeret til børn, der endnu ikke har haft sin første menstruation.

Sikkerhed og virkning af dienogest 2 mg-tabletten blev undersøgt i et ikke-kontrolleret klinisk forsøg over 12 måneder, hos 111 unge kvinder (12 - <18) med klinisk mistænkt eller bekræftet endometriose (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Ældre*

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

*Nedsat leverfunktion*

Zafrilla er kontraindiceret til patienter, der har eller tidligere har haft en alvorlig leversygdom (se pkt. 4.3).

*Nyresvækkelse*

Der er ingen data, der indikerer, at det er nødvendigt at justere doseringen hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Zafrilla må ikke tages, hvis nogen af nedenstående tilstande er til stede. Oplysningerne er delvist hentet fra oplysninger om andre præparater, der udelukkende indeholder progestogen. Hvis nogen af tilstandene opstår under brugen af Zafrilla, skal behandlingen indstilles omgående:

* aktiv, venøs tromboembolisk sygdom,
* nuværende eller tidligere arterie- og hjerte-kar-sygdom (f.eks. myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse, iskæmisk hjertesygdom),
* sukkersyge med vaskulær involvering,
* nuværende eller tidligere leversygdom, hvis leverens funktionsværdier ikke er vendt tilbage til de normale niveauer,
* nuværende eller tidligere levertumorer (god- eller ondartede),
* kendt eller mistænkt malignitet, der afhænger af kønshormoner,
* ikke-diagnosticeret vaginal blødning,
* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for nogen af hjælpestofferne, der er anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Eftersom Zafrilla er et præparat, der udelukkende er baseret på progestogen, kan det antages, at de særlige forholdsregler og advarsler for brug af præparater, der udelukkende er baseret på progestogen, også gælder for brugen af Zafrilla, selv om det ikke er alle advarslerne og forholdsreglerne, der er baseret på de respektive opdagelser, der er gjort i de kliniske studier af dienogest 2 mg-tabletten.

Hvis nogen af tilstandene/risikofaktorerne, som er nævnt nedenfor, er til stede eller forværres, skal der udføres en individuel analyse af fordele og ulemper, før en behandling med Zafrilla kan indledes eller fortsættes.

*Alvorlig livmoderblødning*

Livmoderblødning, for eksempel hos kvinder, som har adenomyose uteri eller livmoderleiomyom, kan forværres ved brug af Zafrilla. Hvis blødningen er kraftig og kontinuerlig, kan det føre til anæmi (i nogle tilfælde alvorlig anæmi). I tilfælde af anæmi, bør det overvejes at indstille behandlingen med Zafrilla.

*Forandringer i blødningsmønsteret*

De fleste patienter, der er behandlet med Zafrilla, oplever forandringer i det menstruelle blødningsmønster (se pkt. 4.8).

*Kredsløbssygdomme*

Der forefindes kun ringe dokumentation for en sammenhæng mellem præparater, der udelukkende er baseret på progestogen, og en øget risiko for blodpropper i hjertet eller tromboemboli i hjernen. Risikoen for blodpropper i hjertet og hjernelidelser er snarere relateret til stigende alder, forhøjet blodtryk og rygning. Hos kvinder med forhøjet blodtryk kan risikoen for et slagtilfælde stige lidt som følge af præparater baseret udelukkende på progestogen.

Selv om de er statistisk ubetydelige, er der nogle undersøgelser, der viser, at der kan være en lille, øget risiko for blodpropper i benene (venøs trombose) forbundet med brugen af præparater baseret udelukkende på progestogen. De generelt anerkendte risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), omfatter en positiv personlig historik eller familiehistorik (VTE hos en søskende eller forælder i en relativt ung alder), alder, fedme, længerevarende handicap, omfattende kirurgi eller et større traume. I tilfælde af længerevarende immobilisering anbefales det at indstille brugen af Zafrilla (i tilfælde af elektiv kirurgi mindst fire uger i forvejen) og ikke at fortsætte behandlingen førend to uger efter fuld remobilisering.

Den øgede risiko for tromboembolisme i barselsperioden skal tages i betragtning.

Behandlingen skal indstilles omgående, hvis der er symptomer på eller mistanke om arteriel eller venøs trombose.

*Svulster*

En metaanalyse af 54 epidemiologiske undersøgelser rapporterede, at der er en let øget relativ risiko (RR = 1,24) for at diagnosticere brystkræft hos kvinder, der i øjeblikket bruger orale præventionsmidler (OP’er), særligt dem, der bruger præparater baseret på østrogen og progestogen. Den øgede risiko aftager gradvist i løbet af 10 år efter brugen af kombinerede OP’er (COC) ophører. Da brystkræft hører til sjældenhederne hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal af brystkræftdiagnoser hos nuværende og tidligere COC-brugere lille i forhold til den generelle risiko for at få brystkræft. Risikoen for at få brystkræft hos brugere af præparater, der udelukkende er baseret på progestogen, svarer muligvis til de risici der er forbundet med COC. Det skal dog nævnes, at for så vidt angår præparater, der udelukkende er baseret på progestogen, er beviserne baseret på meget mindre brugergrupper, og derfor ikke er lige så endegyldige som for COC’er. Disse undersøgelser giver ikke dokumentation for en årsagssammenhæng. Det observerede risikomønster kan skyldes en tidligere brystkræftdiagnose hos OP-brugere, de biologiske effekter fra OP’er eller en kombination af begge. Brystkræft, der er diagnosticeret hos brugere af OP’er, har en tendens til at være mindre klinisk fremskredne, end dem der er diagnosticeret hos personer, der aldrig har brugt OP’er.

I sjældne tilfælde er godartede levertumorer og i endnu sjældnere tilfælde ondartede levetumorer, blevet rapporteret hos brugere af hormonforstyrrende stoffer, såsom det der forefindes i Zafrilla. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende blødninger i underlivet. En levertumor bør overvejes i differentialdiagnosen, når der opstår kraftige smerter i den øvre maveregion, leverforstørrelse eller tegn på livstruende blødninger i underlivet hos kvinder, der tager Zafrilla.

*Knogleskørhed*

Ændringer i knoglernes mineraltæthed (BMD, bone mineral density).

Brug af dienogest 2 mg-tabletter hos teenagere (12 til <18 år) over en behandlingsperiode på 12 måneder, blev forbundet med et fald i knoglernes mineraltæthed (BMD) i lændehvirvelsøjlen (L2-L4). Den gennemsnitlige relative forandring i BMD fra udgangspunktet til efter afsluttet behandling (EOT) var -1,2 % med et interval på mellem -6 % og 5 % (IC 95 %: -1,70 % og -0,78 %, n=103).

Gentagne målinger 6 måneder efter afsluttet behandling (EOT, end of treatment) i en undergruppe med reducerede BMD-værdier viste en tendens mod genopretning. (Gennemsnitlig relativ ændring fra udgangspunkt: -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).

BMD-tab kræver særlig opmærksomhed i teenageårene og de tidlige voksenår, som er en kritisk periode for knoglernes vækst. Det er uvist, om et fald i BMD i denne befolkningsgruppe vil reducere den højest opnåede knoglemasse og øge risikoen for knoglebrud senere i livet (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos patienter, som har forhøjet risiko for knogleskørhed, bør der udføres en omhyggelig vurdering af risici og fordele, før en behandling med Zafrilla indledes, fordi de indre østrogenniveauer nedsættes moderat under behandlingen med dienogest 2 mg-tabletter (se pkt. 5.1).

Et passende indtag af kalk og D-vitamin, uanset om det er fra kost eller fra kosttilskud, er vigtig for knoglernes styrke hos kvinder i alle aldre.

*Hjertelidelser*

Patienter, som tidligere har haft depression, bør følges omhyggeligt, og brugen af lægemidlet bør stoppes, hvis depressionen vender tilbage i alvorlig grad.

Dienogest ser generelt ikke ud til at påvirke blodtrykket for kvinder, der har normalt blodtryk. Men hvis et vedholdende klinisk signifikant forhøjet blodtryk udvikler sig, mens der tages Zafrilla, anbefales det at indstille behandlingen med Zafrilla og behandle det forhøjede blodtryk.

Forekomster af kolestatisk gulsot og/eller alvorlig kløe, som første gang forekom under graviditet eller tidligere brug af kønssteroider, nødvendiggør, at behandlingen med Zafrilla må indstilles.

Dienogest kan have en mindre virkning på den perifere insulinresistens og glucosetoleransen. Kvinder med diabetes, særligt dem med svangerskabsdiabetes, skal følges nøje, når de tager Zafrilla.

Chloasme kan forekomme lejlighedsvis, særlig hos kvinder der tidligere har haft graviditetschloasme. Kvinder, der har en tendens til chloasme, bør undgå eksponering for solen eller ultraviolet stråling, mens de tager Zafrilla.

Graviditeter, der forekommer hos brugere af præventionspræparater, der udelukkende er baseret på progestogen, har højere sandsynlighed for at forekomme uden for livmoderen, end graviditeter, der forekommer hos brugere af kombineret orale præventionsmidler. Derfor bør der først tages stilling til brugen af Zafrilla til kvinder, der tidligere har haft en graviditet uden for livmoderen, samt kvinder, hos hvem æggelederfunktionen er begrænset, efter nøje vurdering af fordele og risici.

Vedholdende ovariecyster kan forekomme under brugen af Zafrilla. De fleste af disse cyster medfører ikke nogen symptomer, omend nogle kan medføre bækkensmerter.

*Lactose*

Hver Zafrilla-tablet indeholder 62,80 mg lactosemonohydrat. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke bruge dette lægemiddel.

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

Bemærk: Ordineringsoplysningerne vedrørende samtidigt brugte lægemidler bør undersøges for at identificere mulige interaktioner.

Andre lægemidlers virkning på Zafrilla

Progestogener, herunder dienogest, metaboliseres hovedsagligt af cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), der findes både i tarmslimhinden og leveren. Derfor kan CYP3A4-inducere og inhibitorer påvirke metaboliseringen af progestogener.

En øget clearance af kønshormoner på grund af enzym-induktion kan reducere den terapeutiske virkning af Zafrilla og kan medføre bivirkninger, f.eks. ændringer i den uterine blødningsprofil.

En øget clearance af kønshormoner på grund af enzym-inhibition kan øge eksponeringen for dienogest, og kan medføre bivirkninger.

*Stoffer der øger clearance af kønshormoner (mindsket effekt ved enzym-induktion),*f.eks.: phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin samt produkter, der indeholder Prikbladet perikon (*Hypercium perforatum).*

Enzym-induktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Den maksimale enzym-induktion ses normalt inden for nogle få uger. Efter behandlingen med stoffet indstilles, kan enzym-induktion blive opretholdt i omtrent 4 uger.

Virkningen af CYP 3A4-induceren rifampicin blev undersøgt blandt raske, postmenopausale kvinder. Samtidig indgift af rifampicin og estradiolvalerat-/dienogest-tabletter førte til betydelige fald i steady state-koncentrationen og den systemiske eksponering af dienogest og estradiol. Den systemiske eksponering af dienogest og estradiol ved en steady state, målt ved AUC(0-24 timer), faldt med hhv. 83 % og 44 %.

*Stoffer med variable virkninger på clearance af kønshormoner*

Når det gives sammen med kønshormoner, kan mange kombinationer af HIV-proteaseinhibitorer og non-nukleoside reverse transkriptaseinhibitorer, herunder kombinationer med HCV-inhibitorer, øge eller reducere plasmakoncentrationerne af progestin. Nettovirkningen af disse forandringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevante.

*Stoffer der reducerer clearance af kønshormoner (enzym-inhibitorer)*

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

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzyminhibitorer er fortsat ukendt.

Hvis der samtidigt gives stærke CYP3A4-inhibitorer kan det øge dienogestens plasmakoncentrationer.

Samtidig brug af den stærke CYP3A4 enzym-inhibitor ketoconazol resulterede i, at AUC (0‑24 t) ved steay state for dienogest steg til 2,9 gange den tidligere værdi. Samtidig brug af den moderate inhibitor erytromycin resulterede i, at AUC(0‑24 t) for dienogest ved steady state steg til 1,6 gange den tidligere værdi.

Zafrillas virkning på andre lægemidler

Baseret på *in vitro* undersøgelser er en klinisk relevant interaktion af dienogest med cytokrom P450-enzymmedieret metabolisme af andre lægemidler usandsynlig.

Interaktion med mad

Et standardiseret måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke biotilgængeligheden af Zafrilla.

Laboratorieundersøgelser

Brugen af progestogener kan påvirke resultaterne af bestemte laboratorietests, herunder biokemiske parametre for lever, thyorid, binyre- og nyrefunktion, (transportør) proteiners plasmaniveauer (f.eks. kortikosteorid-bindende globulin og lipid-/lipoprotein-bestanddele) samt parametrene for kulhydratstofskifte, koagulation og fibrinolyse.

Ændringerne holder sig generelt inden for de normale laboratorieværdier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der forefindes kun begrænsede data om gravide kvinders brug af dienogest.

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

Zafrilla må ikke gives til gravide kvinder, fordi der ikke er nogen grund til at behandle endometriose under graviditet.

Amning

Behandling med Zafrilla under amning anbefales ikke.

Det er uvist, hvorvidt dienogest udskilles i modermælk. Data fra dyrestudier har påvist udskillelse af dienogest i mælken hos rotter.

Der skal træffes en afgørelse om, hvorvidt amningen skal ophøre, eller om behandling med Zafrilla skal undgås under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

Baseret på de tilgængelige data, hæmmes ægløsningen hos de fleste patienter under behandling med Zafrilla. Zafrilla er dog ikke et præventionsmiddel.

Hvis prævention er påkrævet, skal en ikke-hormonel præventionsform anvendes (se pkt. 4.2).

Baseret på de tilgængelige data vender menstruationscyklussen tilbage til normalen inden for 2 måneder efter, at behandlingen med Zafrilla er ophørt.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke blevet observeret nogen virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner hos brugere af produkter, der indeholder dienogest.

**4.8 Bivirkninger**

Præsentationen af bivirkninger er baseret på MedDRA.

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

Bivirkninger forekommer mere almindeligt inden for de første måneders brug af dienogest 2 mg-tabletter og aftager normalt ved fortsat brug. Der kan også forekomme forandringer i blødningsmønstret, såsom pletblødning, uregelmæssig blødning, eller at menstruationerne helt udebliver. Følgende bivirkninger er blevet indberettet hos brugere af dienogest 2 mg-tabletter. De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med dienogest 2 mg-tabletter er hovedpine (9,0 %), ubehag i brystet (5,4 %), nedtrykt sindstilstand (5,1 %) og akne (5,1 %).

Desuden oplever de fleste patienter, der bliver behandlet med dienogest 2 mg-tabletter, forandringer i det menstruelle blødningsmønster. Menstruelle blødningsmønstre blev vurderet systematisk ved hjælp af patientdagbøger og blev analyseret ved hjælp af WHO's 90-dages referencemetode. I løbet af de første 90 dages behandling med dienogest 2 mg-tabletter blev følgende blødningsmønstre observeret (n=290; 100 %): udeblivelse (1,7 %), sjældent (27,2 %), hyppigt (13,4 %), uregelmæssig (35,2 %), længerevarende (38,3 %), normal, altså ingen af de tidligere kategorier (19,7 %). I løbet af den fjerde referenceperiode blev følgende blødningsmønstre observeret (n=149; 100 %): udeblivelse (28,2 %), sjældent (24,2 %), hyppigt (2,7 %), uregelmæssig (21,5 %), længerevarende (4,0 %), normal, altså ingen af de tidligere kategorier (22,8 %). Patienterne indberettede kun lejlighedsvis forandringer i menstruelle blødningsmønstre som en bivirkning (se tabellen over uventede begivenheder).

Hyppighederne af bivirkninger (ADR) af MedDRA-systemorganklasserne (MedDRA SOK’er), der blev indberettet med dienogest 2 mg-tabletter, er opsummeret i tabellen nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne sorteret efter faldende hyppighed. Hyppighederne er defineret som almindelig (≥1/100 til <1/10) og ikke almindelig (≥1/1,000 til <1/100).

Hyppighederne er baseret på samlede data fra fire kliniske studier med 332 patienter (100 %).

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

| **Systemorganklasse****(MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | anæmi |
| **Metabolisme og ernæring** | vægtstigning | vægttab,øget appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | deprimeret sindstilstand,søvnproblemer,nervøsitet,manglende sexlyst,forandret humør | angst,depression,humørsvingninger |
| **Nervesystemet** | hovedpine,migræne | ubalance i det autonome nervesystem,opmærksomhedsforstyrrelser |
| **Øjne** |  | tørre øjne |
| **Øre og labyrint** |  | tinnitus |
| **Hjerte** |  | uspecifikke kredsløbsforstyrrelser,hjertebanken |
| **Vaskulære sygdomme** |  | lavt blodtryk |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | åndenød |
| **Mave-tarm-kanalen** | kvalme,mavesmerter,tarmluft,udspilet mave,opkastning | diarré,forstoppelse,mavegener,betændelse i mave-tarm-kanalen,tandkødsbetændelse |
| **Hud og subkutane væv** | akne,alopeci | tør hud,hyperhidrose,pruritus,hirsutisme,negle der løsner sig,skæl,dermatitis,unormal hårvækst,fotosensitivitetsreaktioner,pigmentforandringer |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | rygsmerter | knoglesmerter,muskelkramper,smerter i ekstremiteterne,tunghed i ekstremiteterne |
| **Nyre- og urinvejsforstyrrelser** |  | urinvejsinfektion |
| **Det reproduktive system og mammae** | ubehag i brystet,ovariecyste,hedeture,livmoderblødning/vaginal blødning, herunder pletblødning | vaginal candidose,vulvovaginal tørhed,genitalt udflåd,bækkensmerter,atrofisk vulvovaginitis,brystudfyldning,fibrocystisk brystsygdom,lokal hærdning af brystvæv |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | tilstande af kraftesløshed,irritabilitet | ødemer |

Reduktion i knoglernes mineraltæthed

I et ikke-kontrolleret klinisk studie af 111 unge kvinder (12 - <18 år), som blev behandlet med dienogest 2 mg-tabletter, fik 103 foretaget BMD-målinger. Omtrent 72 % af dem, der deltog i undersøgelsen, oplevede en reduktion i lændehvirvelsøjlens BMD (L2-L4) efter 12 måneders brug (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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Undersøgelser af dienogests akutte toksicitet indikerede ikke nogen risiko for akutte bivirkninger i tilfælde af utilsigtet indtag af flere daglige terapeutiske doser. Der er ikke nogen specifik modgift. Et daglig indtag på 20‑30 mg dienogest (10 til 15 gange højere dosis end i Zafrilla) over 24 ugers brug blev meget fint tolereret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, progestogener, ATC-kode: G03DB08.

Dienogest er et nortestosteronderivat uden androgen, men snarere en antiandrogen aktivitet på omtrent end tredjedel af aktiviteten fra cyproteronacetat. Dienogest binder til den menneskelige livmoders progesteronreceptor med kun 10 % af den relative affinitet af progesteron. Trods den lave affinitet til progesteronreceptoren har dienogest en stærk progestagen aktivitet *in vivo*. Dienogest har ingen betydelig androgen-, mineralkortikoid- eller glukokortikoid- aktivitet *in vivo*.

Dienogest virker på endometriose ved at reducere den endogene produktion af oestradiol, og undertrykker derved de trofiske virkninger af estradiol på både det eutopiske og ektopiske endometrium. Når det gives kontinuerligt, medfører dienogest et endokrint miljø med reduceret østrogenniveau og forhøjet gestagenniveau, der medfører en initial decidualisering af det endometrielle væv, efterfulgt af atrofi af endometriotiske læsioner.

Data om virkningen

Overlegenheden af dienogest 2 mg-tabletter i forhold til placebo blev påvist i et 3-måneders studie med 198 patienter med endometriose. Endometrioserelaterede underlivssmerter blev målt efter en visuel analog skala (0-100 mm). Efter 3 måneders behandling med dienogest 2 mg-tabletter, blev der påvist en statistisk signifikant forskel, sammenholdt med placebo (delta = 12,3 mm; 95 % CI: 6,4‑18,1; p<0,0001) og en klinisk relevant reduktion af smerten, sammenholdt med udgangspunktet (gennemsnitlig reduktion = 27,4 mm ± 22,9).

Efter 3 måneders behandling blev en reduktion af de endometrioserelaterede underlivssmerter på 50 % opnået uden noget samtidigt relevant øget forbrug af smertestillende lægemidler hos 37,3 % af de patienter, som fik dienogest 2 mg-tabletter (placebo: 19,8 %); en reduktion af endometrioserelaterede underlivssmerter på 75 % eller mere uden noget samtidigt relevant øget forbrug af smertestillende lægemidler blev opnået hos 18,6 % af de patienter, som fik dienogest 2 mg-tabletter (placebo: 7,3 %).

Et åbent ekstensionsstudie efter det placebokontrollerede studie antydede en fortsat reduktion af de endometrioserelaterede underlivssmerter i en behandlingsperiode på op til 15 måneder.

De placebokontrollerede resultater blev understøttet af de resultater, der blev opnået i et 6-måneders aktivt kontrolleret studie over for en GnRH-agonist, som omfattede 252 endometriosepatienter.

Tre studier, der omfatter sammenlagt 252 patienter, som modtog en daglig dosis på 2 mg dienogest, viste en betydelig reduktion af endometriotiske læsioner efter 6 måneders behandling.

I et lille studie (n=8 per dosisgruppe), har en dosis på 1 mg dienogest vist sig at give en anovulatorisk tilstand efter 1 måneds behandling. Dienogest 2 mg-tabletten er ikke blevet testet for virkning som præventionsmiddel i større undersøgelser.

Data om sikkerheden

Endogene østrogenniveauer undertrykkes moderat under behandling med dienogest 2 mg-tabletter.

I øjeblikket er der ingen langtids-data tilgængelige om knoglernes mineraldensitet (BMD) og risiko for brud hos brugere af dienogest 2 mg-tabletter. BMD blev vurderet hos 21 voksne patienter før og efter 6 måneders behandling med dienogest 2 mg-tabletter, og der var ingen reduktion i den gennemsnitlige BMD. Hos 29 patienter, der blev behandlet med leuporelinacetat (LA), blev der noteret en reduktion på 4,04 % ± 4,84 efter den samme periode (forskel mellem grupper = 4,29 %; 95 %CI: 1,93‑6,66; p<0,0003).

Det blev ikke observeret nogen betydende ændringer af gennemsnitsværdierne for standardlaboratorieparametrene (herunder hæmatologi, blodkemi, leverenzymer, lipider og HbA1c) under behandling med dienogest 2 mg-tabletter i op til 15 måneder (n=168).

Sikkerhed hos unge kvinder

Sikkerheden af dienogest 2 mg-tabletten, for så vidt angår BMP, blev undersøgt i et ikke-kontrolleret klinisk studie over 12 måneder, hos 111 unge kvinder (12 - <18), som havde klinisk formodet eller bekræftet endometriose. Medianen for relativ ændringforandring i lændehvirvelsøjlens (L2-L4) BMD fra baseline hos de 103 patienter, hos hvem der blev foretaget BMD-målinger, var -1,2 %. I en undergruppe af patienter med reduceret BMD, blev der gennemført en opfølgningsmåling 6 måneder efter seponering af behandlingen, som viste en stigning i BMD til -0,6 %.

Langsigtet sikkerhed

Et langsigtet post-marketing observationsstudie med aktiv overvågning for at undersøge forekomsten af førstegangsindtræden eller forværring af klinisk relevant depression og forekomsten af anæmi. I alt 27.840 kvinder med en nyligt ordineret hormonbehandling for endometriose blev inkluderet i studiet og fulgt i op til 7 år.

I alt 3.023 kvinder startede med en ordination på dienogest 2 mg og 3.371 patienter startede med andre godkendte lægemidler mod endometriose. Den samlede, justerede hazard ratio for nye forekomster af anæmi hos de patienter, der fik dienogest, sammenlignet med de patienter, der fik andre godkendte lægemidler mod endometriose, var 1,1 (95 % CI: 0,4-2,6). Den justerede hazard ratio for depressionsrisikoen med dienogest sammenlignet med andre godkendte lægemidler mod endometriose var 1,8 (95 % CI: 0,3-9,4). En let øget risiko for depression hos brugere af dienogest sammenlignet med brugere af andre godkendte lægemidler mod endometriose kunne ikke udelukkes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt indtaget dienogest optages hurtigt og næsten fuldstændigt. Maksimale serumkoncentrationer på 47 ng/ml blev opnået ca. 1,5 time efter én indtagelse. Biotilgængeligheden er ca. 91 %. Dienogests farmakokinetik er proportional med dosis, inden for et dosisinterval på 1‑8 mg.

Distribution

Dienogest er bundet til serumalbumin og binder sig ikke til det kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). 10 % af den totale serumstofkoncentration er tilstede i form af frie steroider, 90 % er uspecifikt bundet til albumin.

Det tilsyneladende distributionsvolumen (Vd/F) for dienogest er 40 l.

Biotransformation

Dienogest nedbrydes 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 nedbrydningen af dienogest. Metabolitterne udskilles meget hurtigt, så uomdannet dienogest er den dominerende fraktion i plasma.

Den metaboliske clearance-hastighed 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 dienogest 2 mg-tabletter kan forudsiges ud fra enkeltdosis-farmakokinetikken.

Farmakokinetik i særlige grupper

Dienogest 2 mg-tabletten er ikke blevet undersøgt specifikt hos personer med nedsat nyrefunktion.

Dienogest 2 mg-tabletten er ikke blevet undersøgt hos personer 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 samt reproduktionstoksicitet. Det skal dog bemærkes, at kønshormoner kan fremme væksten af bestemte hormonafhængige væv og svulster.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse, pregelatiniseret

Cellulose, mikrokrystallinsk

Providon K-25

Crospovidon (type A)

Talcum

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Grøn, hård PVC//AI-kalenderblister i en foldet papæske.

Pakningsstørrelser: 28, 84 og 168 stk.

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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungarn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60640

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. februar 2023