

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zafrilla 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Dienogest.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 62,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgerundeten Kanten, mit der Prägung „G 93“ auf der einen und „RG“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser der Tabletten beträgt 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Endometriose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette muss ohne Unterbrechung jeden Tag möglichst zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen.

Die Tabletten müssen kontinuierlich eingenommen werden, unabhängig von vaginalen Blutungen. Nach Beendigung einer Packung wird ohne Unterbrechung sofort mit der nächsten Packung begonnen.

Die Einnahme der Tabletten kann an einem beliebigen Tag des Menstruationszyklus beginnen.

Eine hormonelle Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit Zafrilla abgesetzt werden. Wenn eine Kontrazeption gewünscht wird, sollte eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode gewählt werden (z. B. Barrieremethode).

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die Wirksamkeit von Zafrilla kann bei vergessener Tabletteneinnahme, Erbrechen und/oder Durchfall (bei Auftreten in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette) reduziert sein. Werden eine oder mehrere Tabletten vergessen, sollte die Patientin die Einnahme nur einer Tablette so schnell wie möglich nachholen und dann ab dem nächsten Tag mit der Tabletteneinnahme zu ihrer gewohnten Zeit fortfahren. Eine Tablette, die bei Erbrechen oder Durchfall nicht resorbiert wurde, muss durch eine weitere Tablette ersetzt werden.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Zafrilla darf nicht bei Kindern vor der Menarche angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dienogest 2 mg Tabletten wurde in einer nicht-kontrollierten klinischen Studie über 12 Mo-

nate an 111 Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ältere Patienten

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Zafrilla bei geriatrischen Patientinnen.

Leberfunktionsstörungen

Zafrilla ist kontraindiziert bei Patientinnen mit bestehenden oder vorausgegangenen schwerwiegenden Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung von Zafrilla bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen nahelegen würden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen, die zum Teil aus Informationen über andere Gestagen-Monopräparate abgeleitet wurden, darf Zafrilla nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Zafrilla auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden:

- Bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen
- Vorausgegangene oder bestehende arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult, ischämische Herzerkrankungen)
- Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Da Zafrilla zu den Gestagen-Monopräparaten gehört, kann angenommen werden, dass die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten auch auf die Anwendung von Zafrilla zutreffen, obwohl nicht alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf entsprechenden Beobachtungen aus klinischen Studien mit Dienogest 2 mg Tabletten basieren.

Bei Vorliegen oder Verschlechterung einer der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren soll eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden, bevor die Einnahme von Zafrilla begonnen oder fortgeführt wird.

Schwerwiegende uterine Blutungen

Uterine Blutungen, beispielsweise bei Frauen mit Adenomyosis uteri oder Uterusleiomyom, können durch die Einnahme von Zafrilla verstärkt werden. Starke und lang andauernde Blutungen können zu (in manchen Fällen schwerwiegenden) Anämien führen. Im Falle einer Anämie sollte ein Absetzen von Zafrilla in Betracht gezogen werden.

Veränderungen des Blutungsmusters

Bei den meisten Patientinnen treten unter der Behandlung mit Zafrilla Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters auf (siehe Abschnitt 4.8).

Kreislaufkrankungen

Epidemiologische Studien geben wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder zerebrale Thromboembolien. Vielmehr steht das Risiko von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen in Verbindung mit zunehmendem Alter, Bluthochdruck und Rauchen. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Einige Studien weisen, obwohl statistisch nicht signifikant, auf ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten hin. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sind eine positive persönliche oder Familienanamnese (VTE bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren), Alter, Übergewicht, längerfristige Immobilisierung, größere operative Eingriffe oder ausgedehnte Traumen. Im Falle einer längerfristigen Immobilisierung ist es ratsam, Zafrilla abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme nicht vor 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder zu beginnen.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden.

Die Einnahme ist sofort abzubrechen, wenn Symptome eines arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignisses auftreten oder der Verdacht darauf besteht.

Tumorerkrankungen

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva (OK), hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate, anwenden. Dieses zusätzliche Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten OK (KOK) allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten diagnostiziert wird, bewegt sich möglicherweise in der gleichen

Größenordnung wie das in Zusammenhang mit KOK. Die Hinweise im Falle von Gestagen-Monopräparaten basieren auf wesentlich kleineren Anwenderpopulationen und haben deshalb weniger Aussagekraft als die für KOK. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann an einer frühzeitigen Diagnose des Brustkrebses bei OK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von OK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen von OK diagnostiziert wird, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie OK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von hormonalen Wirkstoffen wie dem, der in Zafrilla vorkommt, gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung bei Frauen, die Zafrilla einnehmen, auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Osteoporose

Veränderungen der Knochenmineraldichte (BMD)

Die Anwendung von Dienogest 2 mg Tabletten bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten war mit einer Abnahme der Knochenmineraldichte (bone mineral density – BMD) in der Lendenwirbelsäule (L2–L4) assoziiert. Die mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung (end of treatment – EOT) betrug –1,2% mit einer Spanne von –6% bis 5% (95%-KI –1,70% und –0,78%, n = 103).

Wiederholte Messungen 6 Monate nach EOT in einer Untergruppe mit verminderten BMD-Werten zeigten eine Tendenz zur Wiederherstellung (mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert: –2,3% bei EOT und –0,6% 6 Monate nach EOT, mit einer Spanne von –9% und 6% (95%-KI: –1,20% und 0,06%, n = 60).

Der Verlust an BMD ist während der Jugend und des frühen Erwachsenenalters besonders kritisch, da dies ein kritischer Zeitraum für den Zuwachs an Knochenmasse ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Abnahme der BMD in dieser Gruppe zu einer Verminderung der maximalen Knochenmasse und zu einer Erhöhung des Frakturrisikos im späteren Leben führt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patientinnen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko sollte dem Behandlungsbeginn mit Zafrilla eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen, da während der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten die endogenen Estrogenspiegel moderat erniedrigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, entweder aus der Nahrung oder aus Nahrungsergänzungsmitteln, ist für die Knochengesundheit bei Frauen aller Altersgruppen wichtig.

Sonstige Erkrankungen

Patientinnen, die unter Depressionen leiden, sollten sorgfältig überwacht werden und die Einnahme sollte unterbrochen werden, wenn sich die Depression verschlechtert.

Dienogest scheint im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Blutdruck bei normotensiven Frauen zu haben. Wenn sich jedoch während der Anwendung von Zafrilla ein bleibender, klinisch signifikanter Bluthochdruck entwickelt, ist es ratsam, Zafrilla abzusetzen und die Hypertonie zu behandeln.

Ein Rezidiv eines erstmals in einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetretenem cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus macht das Absetzen von Zafrilla erforderlich.

Dienogest kann einen geringen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben. Diabetikerinnen, insbesondere solche mit einem Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese, sollten während der Anwendung von Zafrilla sorgfältig überwacht werden.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit der Veranlagung für Chloasmen sollten sich daher während der Einnahme von Zafrilla nicht der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Schwangerschaften, die bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten auftreten, die diese Präparate zur Kontrazeption anwenden, sind häufiger ektopische Schwangerschaften als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Bei Frauen mit Extrauterin gravidität in der Anamnese bzw. eingeschränkter Tubenfunktion sollte Zafrilla daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) können während der Anwendung von Zafrilla auftreten. Der größte Teil dieser Follikel bleibt symptomlos, obwohl einige auch mit Schmerzen im Unterbauch einhergehen können.

Lactose

Jede Tablette Zafrilla enthält 62,80 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zafrilla nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Zafrilla

Gestagene, einschließlich Dienogest, werden hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-3A4-System (CYP3A4) in der Darmschleimhaut und der Leber metabolisiert. Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 können deshalb den Metabolismus der Gestagene beeinflussen.

Eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen durch Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von Zafrilla reduzieren und zu Nebenwirkungen, wie z. B. einem veränderten uterinen Blutungsmuster, führen.

Eine erniedrigte Clearance von Sexualhormonen aufgrund einer Enzyminhibition kann die Exposition zu Dienogest erhöhen und damit zu Nebenwirkungen führen.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:

Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramamat, Felbammat, Griseofulvin und Produkte mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel innerhalb weniger Wochen gesehen. Nach Beendigung der Behandlung kann die Enzyminduktion bis zu 4 Wochen anhalten.

Die Wirkung von Rifampicin als CYP3A4-Induzierer wurde bei gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin mit Estradiolvalerat-/Dienogest-Tabletten führte zu signifikantem Absinken der Steady-State-Konzentrationen und der systemischen Exposition von Dienogest und Estradiol. Die systemischen Expositionen von Dienogest und Estradiol im Steady-State gemessen als AUC_(0–24 h) waren um 83% bzw. 44% abgefallen.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen senken (Enzym-Inhibitoren)

Dienogest ist ein Substrat von Cytochrom-P450-(CYP)-3A4.

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung des starken Enzym-Inhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9-fachen Erhöhung der AUC_(0–24 h) von Dienogest im Steady-State. Die gleichzeitige Verabreichung des moderaten Inhibitors Erythromycin führte zu einer 1,6-fachen Erhöhung der AUC_(0–24 h) von Dienogest im Steady-State.

Einfluss von Zafrilla auf andere Arzneimittel

Basierend auf *in-vitro*-Hemmstudien ist eine klinisch relevante Wechselwirkung von Dienogest mit dem Cytochrom-P450-Enzym-vermittelten Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Ein standardisiertes, fettreiches Essen hat die Bioverfügbarkeit von Zafrilla nicht beeinflusst.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen (z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dienogest bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Zafrilla darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, da die Behandlung einer Endometriose während einer Schwangerschaft nicht erforderlich ist.

Stillzeit

Zafrilla soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Dienogest beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von Tieren zeigten, dass Dienogest in die Milch von Ratten übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zafrilla verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei den meisten Patientinnen wird während der Behandlung mit Zafrilla gemäß vorliegender Daten die Ovulation gehemmt. Dennoch handelt es sich bei Zafrilla nicht um ein Verhütungsmittel.

Wenn eine Kontrazeption gewünscht wird, sollte eine nichthormonale Methode gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gemäß verfügbarer Daten normalisiert sich der Menstruationszyklus innerhalb von zwei Monaten nach Absetzen von Zafrilla.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von dienogesthaltigen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 4 listet Nebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Nebenwirkung, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Beschwerden zu beschreiben.

Nebenwirkungen treten häufiger während der ersten Monate der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten auf und nehmen mit fortgesetzter Behandlung ab. Es kann zu Blutungsstörungen, wie Schmierblutungen, unregelmäßigen Blutungen oder Amenorrhö kommen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Dienogest 2 mg Tabletten berichtet. Die häufigsten unter der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (9,0 %), Brustbeschwerden (5,4 %), depressive Stimmung (5,1 %) und Akne (5,1 %).

Außerdem tritt bei der Mehrzahl der mit Dienogest 2 mg Tabletten behandelten Patientinnen eine Veränderung des menstruellen Blutungsmusters auf. Menstruelle Blutungsmuster wurden anhand von Patientinnentagebüchern systematisch untersucht und mit Hilfe der von der WHO empfohlenen 90-Tage-Referenzperioden-Methode analysiert. In den ersten 90 Tagen der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n = 290, 100 %): Amenorrhö (1,7 %), seltene Blutungen (27,2 %), häufige Blutungen (13,4 %), unregelmäßige Blutungen (35,2 %), verlängerte Blutungen (38,3 %), normale Blutungen, d. h. keine der genannten Kategorien (19,7 %). In der vierten Referenzperiode wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n = 149, 100 %): Amenorrhö (28,2 %), seltene Blutungen (24,2 %), häufige Blutungen (2,7 %), unregelmäßige Blutungen (21,5 %), verlängerte Blutungen (4,0 %), normale Blutungen, d. h. keine der genannten Kategorien (22,8 %). Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters wurden nur in seltenen Fällen von den behandelten Patientinnen als unerwünschtes Ereignis angegeben (siehe Tabelle mit Nebenwirkungen).

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) unter der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten sind in der Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst. In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und „gelegentlich“ ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Die Häufigkeiten basieren auf gepoolten Daten aus vier klinischen Studien an insgesamt 332 Patientinnen (100 %).

Verringerung der Knochendichte

In einer nichtkontrollierten klinischen Studie an 111 jugendlichen Frauen (12 – < 18 Jahre), die mit Dienogest 2 mg Tabletten behandelt wurden, wurden 103 BMD Messungen durchgeführt. Ca. 72 % dieser Probanden erfuhren eine Abnahme an BMD der Lendenwirbelsäule (L2–L4) nach 12 Anwendungsmonaten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Dienogest deuten nicht auf ein akutes Nebenwirkungsrisiko im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Tagesdosis hin. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die tägliche Einnahme von 20–30 mg Dienogest (eine 10- bis 15-mal höhere Dosis als in Zafrilla) über 24 Wochen wurde sehr gut vertragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene; ATC-Code: G03DB08

Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat ohne androgene aber mit anti-androgener Aktivität, die etwa einem Drittel der Aktivität von Cyproteronacetat entspricht. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor im menschlichen Uterus mit nur 10 % der relativen Affinität des Progesterons. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor hat Dienogest *in vivo* einen starken gestagenen Effekt. Dienogest hat *in vivo* keine signifikanten androgenen, mineralocorticoiden oder glucocorticoiden Eigenschaften.

Dienogest wirkt bei Endometriose durch Verringerung der endogenen Produktion von Estradiol und unterdrückt so die trophischen Effekte von Estradiol sowohl am eutopischen als auch am ektopischen Endometrium. Bei kontinuierlicher Gabe führt Dienogest zu einem hypoestrogenen, hypergestagenen endokrinen Zustand, der eine initiale Dezidualisierung endometrialen Gewebes, gefolgt von einer Atrophie endometriotischer Läsionen, hervorruft.

Klinische Wirksamkeit

Die Überlegenheit von Dienogest 2 mg Tabletten gegenüber Placebo wurde in einer 3-Monats-Studie an 198 Patientinnen mit Endometriose gezeigt. Die durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzen wurden auf einer visuellen Analogskala (0–100 mm) gemessen. Nach einer 3-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten wurden eine statistisch signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo ($\Delta = 12,3$ mm, 95 %-KI: 6,4–18,1, $p < 0,0001$) und eine klinisch bedeutsame Reduzierung des Schmerzes gegenüber Therapiebeginn (mittlere Reduzierung = $27,4$ mm $\pm 22,9$) festgestellt.

Tabelle 1. Nebenwirkungstabelle, klinische Phase-III-Studien, n = 332

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, Zunahme des Appetits
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Libidoverlust, Stimmungswandel	Angst, Depression, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Migräne	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems, Aufmerksamkeitsstörung
Augenerkrankungen		Augentrockenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus
Herzkrankungen		Unspezifische Kreislaufstörungen, Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, abdominale Schmerzen, Flatulenz, geblähtes Abdomen, Erbrechen	Diarrhö, Obstipation, Bauchbeschwerden, gastrointestinale Entzündung, Gingivitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne, Alopezie	Trockene Haut, Hyperhidrose, Pruritus, Hirsutismus, Onychoklasis, Schuppen, Dermatitis, abnormales Haarwachstum, photosensible Reaktion, Pigmentierungsstörung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Schweregefühl in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustbeschwerden, Ovarialzysten, Hitzewallungen, uterine/vaginale Blutungen inkl. Schmierblutungen	Vaginale Candidose, vulvovaginale Trockenheit, genitaler Ausfluss, Beckenschmerzen, atrophische Vulvovaginitis, Gewebeveränderung in der Brust, fibrozystische Brusterkrankungen, Brustverhärtung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenischer Zustand, Reizbarkeit	Ödeme

Nach einer 3-monatigen Behandlung wurde bei 37,3 % der mit Dienogest 2 mg Tabletten behandelten Patientinnen eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 50 % oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation erreicht (Placebo: 19,8 %). Eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 75 % oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation wurde bei 18,6 % der mit Dienogest 2 mg Tabletten behandelten Patientinnen erzielt (Placebo: 7,3 %).

Die Fortführung der placebokontrollierten Studie als offene Studie ließ auf eine kontinuierliche Verbesserung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes bei einer Behandlungsdauer von bis zu 15 Monaten schließen.

Die placebokontrollierten Ergebnisse wurden durch Ergebnisse aus einer 6-monatigen

gen aktiv kontrollierten Studie mit einem GnRH-Agonisten an 252 Patientinnen mit Endometriose unterstützt.

Drei Studien an insgesamt 252 Patientinnen, die eine tägliche Dosis von 2 mg Dienogest erhielten, zeigten nach einer 6-monatigen Behandlung einen ausgeprägten Rückgang der endometriotischen Läsionen.

In einer kleinen Studie (n = 8 pro Dosisgruppe) führte eine tägliche Dosis von 1 mg Dienogest zu einem anovulatorischen Zustand nach einem Monat Behandlung. Dienogest 2 mg Tabletten wurden nicht in größeren Studien auf kontrazeptive Wirksamkeit getestet.

Sicherheit

Endogene Estrogenspiegel werden während der Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten moderat unterdrückt.

Langzeitdaten zu Knochendichte und Frakturrisiko unter Anwendung von Dienogest

2 mg Tabletten liegen derzeit nicht vor. An 21 erwachsenen Patienten wurde die Knochendichte vor und nach einer 6-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten untersucht. Es gab keine Verringerung der mittleren Knochendichte. Bei 29 mit Leuprorelinacetat (LA) behandelten Patientinnen wurde nach derselben Behandlungsdauer eine mittlere Verringerung um 4,04 % ± 4,84 gemessen (Delta zwischen den Gruppen = 4,29 %; 95 %-KI: 1,93 – 6,66; p < 0,0003).

Während einer bis zu 15-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg Tabletten (n = 168) wurden keine signifikanten Veränderungen der Mittelwerte von Standardlaborparametern (einschließlich Hämatologie, Blutchemie, Leberenzyme, Lipide und HbA1C) beobachtet.

Sicherheit bei Jugendlichen

Die Sicherheit von Dienogest 2 mg Tabletten hinsichtlich der BMD wurde in einer nichtkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an 111 jugendlichen Frauen (12 – < 18 Jahren) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht. Die mittlere relative Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (L2–L4) vom Ausgangswert bei 103 Patientinnen, bei denen die BMD gemessen wurde, betrug –1,2 %. In einer Untergruppe an Patientinnen mit verringerter BMD wurde eine follow-up-Messung 6 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt, die eine Erhöhung der BMD auf –0,6 % zeigte.

Langzeitsicherheit

Eine aktive Langzeit-Überwachungsstudie wurde nach der Zulassung durchgeführt, um die Inzidenz des erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung klinisch relevanter Depressionen und des Auftretens von Anämie zu untersuchen. Insgesamt 27 840 Frauen mit einer neu verschriebenen Hormontherapie gegen Endometriose wurden in die Studie aufgenommen und bis zu 7 Jahre nachbeobachtet.

Insgesamt 3 023 Frauen begannen mit einer Verordnung für 2 mg Dienogest, und 3 371 Patientinnen begannen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten. Die insgesamt angepasste Hazard Ratio für neu auftretende Anämien bei dem Vergleich der Dienogest-Patientinnen mit den Patientinnen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,1 (95 %-KI: 0,4–2,6). Die angepasste Hazard Ratio für das Depressionsrisiko bei dem Vergleich von Dienogest mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,8 (95 %-KI: 0,3–9,4). Ein leicht erhöhtes Depressionsrisiko bei Dienogest-Anwenderinnen im Vergleich zu Anwenderinnen anderer zugelassener Endometriose-Medikamente konnte nicht ausgeschlossen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 47 ng/ml werden etwa 1,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Tablette erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 91 %. Die Pharmakoki-



netik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Verteilung

Dienogest wird an Serumalbumin gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoidbindende Globulin (CBG). 10% der Gesamtsenkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90% sind unspezifisch an Albumin gebunden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) von Dienogest beträgt 40 l.

Biotransformation

Dienogest wird vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus metabolisiert, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metaboliten entstehen. Basierend auf *in-vivo*- und *in-vitro*-Studien ist CYP3A4 das Hauptenzym im Stoffwechsel von Dienogest. Die Metaboliten werden sehr schnell ausgeschieden, sodass im Plasma vorwiegend unverändertes Dienogest zu finden ist.

Die metabolische Clearance-Rate (Cl/F) aus dem Serum beträgt 64 ml/min.

Elimination

Dienogest-Serumspiegel sinken in zwei Phasen. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 9–10 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces etwa im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. Ungefähr 86% der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach täglicher Einnahme steigt der Dienogest-Serumspiegel bei Erreichen der Steady-State-Bedingungen nach 4 Behandlungstagen auf das etwa 1,24-Fache. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Dienogest 2 mg Tabletten kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden.

Pharmakokinetische Zusammenhänge in speziellen Patientengruppen

Dienogest 2 mg Tabletten wurden nicht speziell an Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Dienogest 2 mg Tabletten wurde nicht an Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose

Povidon K 25
Crospovidon (Typ A)
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28, 84 und 168 Tabletten Zafrilla sind in grünen, festen PVC/Al-Kalender-Blistertpackungen in einem Umkarton erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6–14
51149 Köln

Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201600.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

10.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt