

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pauline 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg dienogest.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ronde tabletten met een breedte van 7,1 mm en een hoogte van 3,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van endometriose

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Pauline is één tablet dagelijks zonder pauzes, welke het liefst elke dag op dezelfde tijd ingenomen worden, eventueel met wat vloeistof. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

De tabletten moeten continu worden ingenomen, ongeacht of vaginaal bloeden optreedt. Wanneer een verpakking opgemaakt is, dient de volgende verpakking aangebroken te worden zonder pauze.

De behandeling kan worden gestart op elke dag van de menstruele cyclus.

Elke vorm van hormonale anticonceptie dient gestopt te worden vóór het opstarten van Pauline. Indien contraceptie noodzakelijk is moet een niet-hormonale methode aangewend worden (vb. een condoom).

Omgaan met vergeten tabletten

De werkzaamheid van Pauline kan verminderd zijn in geval van vergeten tabletten, braken en/of diarree (wanneer dit optreedt binnen 3-4 uur na tabletinname). In geval van een of meer vergeten tabletten moet de vrouw, zo gauw als zij zich herinnert slechts één tablet nemen en de dag daarna doorgaan met het innemen van een tablet op de normale tijd. Een tablet die niet opgenomen werd vanwege braken of diarree dient op dezelfde wijze vervangen worden door één tablet.

Extra informatie voor speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Pauline is niet geïndiceerd bij meisjes voor de menarche.

De veiligheid en werkzaamheid van Pauline werden onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar) met klinisch vermoedelijke of

bevestigde endometriose (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Geriatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pauline bij geriatrische patiënten.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Pauline is gecontraïndiceerd voor gebruik bij patiënten met bestaande of eerdere ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn geen gegevens die de noodzaak van een dosisaanpassing suggereren bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Pauline mag niet worden gebruikt bij aanwezigheid van één of meer van de aandoeningen die hieronder zijn opgesomd. Deze opsomming is gedeeltelijk afgeleid van informatie afkomstig van andere preparaten die alleen een progesteron bevatten. Wanneer een van deze aandoeningen optreden gedurende het gebruik van Pauline, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

- Actieve veneuze trombo-embolische aandoening
- Arteriële en cardiovasculaire aandoeningen, in het verleden of actief (bijv. hartinfarct, CVA, ischemische hartziekte)
- Diabetes mellitus met vasculaire letsels
- Bestaande ernstige leveraandoeningen of een voorgeschiedenis daarvan zo lang als de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
- Bestaande levertumoren of een voorgeschiedenis daarvan (goed- of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Omdat Pauline een preparaat is met alleen een progestageen, kan worden aangenomen dat de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van andere preparaten met alleen een progestageen ook van toepassing zijn op Pauline, hoewel niet alle waarschuwingen en voorzorgen gebaseerd zijn op klinische studies met Pauline.

Als een of meer aandoeningen/risicofactoren die hier onder genoemd worden aanwezig zijn of verergeren, dient een individuele risico-batenanalyse uitgevoerd worden vóór men de behandeling met Pauline kan starten of voortzetten.

- *Ernstige uteriene bloedingen*

Uteriene bloedingen, bijvoorbeeld bij vrouwen met adenomyosis uteri of uteriene leiomyomata, kunnen verergeren met het gebruik van Pauline. Als er hevige en langdurige continue bloedingen zijn, kan dit leiden tot anemie (in sommige gevallen ernstig). In het geval van anemie moet stopzetting van de behandeling met Pauline worden overwogen.

- *Veranderingen in bloedingspatroon*

De meerderheid van vrouwen die behandeld worden met Pauline ervaren veranderingen in hun menstruele bloedingspatronen (zie ook rubriek 4.8).

- *Circulatiestoornissen*

Er zijn weinig epidemiologische bewijzen voor een associatie tussen preparaten met alleen een progestageen en een verhoogd risico op myocardinfarct of cerebrale trombo-embolie. Eerder is het risico van cardiovasculaire en cerebrale aandoeningen gerelateerd aan oplopende leeftijd, hypertensie en roken. Bij vrouwen met hypertensie kan het risico op een hersenbloeding enigszins zijn verhoogd door preparaten met alleen een progestageen.

Alhoewel niet statistisch significant, wijzen sommige studies op een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, pulmonair embolisme) bij het gebruik van preparaten met alleen een progestageen. Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) zijn een positieve persoonlijke of familiale anamnese (VTE bij een broer, zus of een ouder op relatief jonge leeftijd), leeftijd, obesitas, langdurige immobilisatie, grote chirurgische ingrepen of ernstig trauma. In het geval van immobilisatie wordt geadviseerd het gebruik van Pauline te staken (in het geval van geplande chirurgie minstens 4 weken op voorhand) en de behandeling niet te hervatten voor de patiënt weer helemaal mobiel is.

Het verhoogde risico van trombo-embolie in het kraambed moet in overweging worden genomen.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt indien zich symptomen van arteriële of veneuze trombo-embolie voordoen, of indien men dit vermoedt.

- *Tumoren*

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies wordt gerapporteerd dat er een enigszins verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op de diagnose borstkanker bestaat bij vrouwen die momenteel orale anticonceptiva gebruiken (OAC's), met name indien gebruik wordt gemaakt van oestrogeenprogestageen preparaten. Het verhoogd risico verdwijnt langzaam gedurende 10 jaar na het stoppen van het gebruik van gecombineerde OAC's. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen in huidige en recente gebruiksters van gecombineerde OAC's klein in relatie tot het totale risico op borstkanker. Het risico van de diagnose borstkanker bij gebruiksters van preparaten met alleen een progestageen is mogelijk van dezelfde orde van grootte als het risico bij het gebruik van gecombineerde OAC's. Voor preparaten die alleen een progestageen bevatten is het bewijs echter gebaseerd op een veel kleinere populatie en is dus minder sterk dan voor gecombineerde OAC's. Deze studies bieden geen bewijs voor een causaal verband. Het geobserveerde patroon van verhoogd risico kan veroorzaakt worden doordat borstkanker bij gebruiksters van OAC's eerder wordt ontdekt, de biologische effecten van OAC's of beiden. De borstkankers die worden gediagnosticeerd bij gebruiksters van OAC's zijn doorgaans klinisch minder gevorderd dan de kankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die nooit OAC's hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen worden benigne levertumoren en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren geobserveerd bij gebruikers van hormonale substanties zoals die gebruikt wordt in Pauline. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet worden overwogen in de differentiaaldiagnose wanneer er zich ernstige hoge abdominale pijn, vergrootte lever of symptomen van intra-abdominale bloedingen voordoen bij vrouwen die Pauline gebruiken.

- *Osteoporose*

Veranderingen van de minerale botdichtheid (BMD)

Het gebruik van Pauline bij adolescenten (12 tot 18 jaar) gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden ging gepaard met een daling van de minerale botdichtheid (BMD) van de lumbale wervels (L2-L4). De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de basislijn tot het einde van de behandeling (End Of

Treatment, EOT) was -1,2% met een bereik tussen -6% en 5% (IC 95%: -1,70% tot -0,78%, n=103). Herhaalde metingen na 6 maanden na de EOT in een subgroep met afgenomen BMD-waarden, toonden een trend van herstel. De gemiddelde relatieve verandering vanaf de basislijn: -2,3% op EOT en -0,6% na 6 maanden na de EOT met een bereik tussen -9% en 6% (IC 95%: -1,20% tot 0,06% (n=60)). Het verlies van BMD is vooral een probleem tijdens de adolescentie en in de vroege volwassenheid. Dit is een kritieke periode van botaangroei. Het is niet bekend of de daling van de BMD in deze populatie de piekbotmassa zal verlagen en het risico op fracturen in het latere leven zal verhogen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Bij patiënten met een verhoogd risico van osteoporose moet een nauwgezette afweging worden gemaakt van het risico en het nut van de behandeling vóór het begin van de behandeling met Pauline begint omdat endogene oestrogeenspiegels matig worden verlaagd gedurende de behandeling met Pauline (zie rubriek 5.1).

Een toereikende inname van calcium en vitamine D, via de voeding of supplementen, is belangrijk voor de gezondheid van het bot bij vrouwen van elke leeftijd.

- *Andere aandoeningen*

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressies moeten nauwkeurig worden geobserveerd en indien de depressie in ernstige mate terugkeert moet de inname van het geneesmiddel gestopt worden.

In het algemeen lijkt dienogest geen invloed te hebben op de bloeddruk in normotensieve vrouwen. Indien echter gedurende de behandeling met Pauline een langdurige klinisch relevante hypertensie optreedt, wordt geadviseerd om de behandeling met Pauline te staken en de hypertensie te behandelen.

De terugkeer van cholestatische geelzucht en/of pruritus die eerder optrad tijdens een zwangerschap of eerder gebruik van geslachtssteroïden, maakt het noodzakelijk het gebruik van Pauline te stoppen.

Dienogest kan een klein effect hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Diabetische vrouwen, met name diegene met zwangerschapsdiabetes in de anamnese, dienen nauwkeurig te worden gevolgd tijdens het gebruik van Pauline.

Chloasma kan soms optreden, met name bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van Pauline.

Zwangerschappen die voorkomen bij gebruiksters van preparaten met alleen een progestageen die gebruikt worden als anticonceptie zijn vaker ectopisch dan zwangerschappen die voorkomen onder gebruiksters van gecombineerde OAC's. Daarom moet bij vrouwen met een geschiedenis van extra-uteriene zwangerschap of een aandoening van de eileiders alleen na een nauwkeurige afweging van het risico en het nut tot het gebruik van Pauline worden besloten.

Persisterende ovariële follikels (vaak functionele ovariumcyste genoemd) kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Pauline. Deze follikels zijn meestal asymptomatisch maar sommige kunnen gepaard gaan met bekkenpijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de informatie in de bijsluiter over de concomitante medicatie moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties op te sporen.

Effecten van andere medische producten op Pauline

Progestagenen, waaronder dienogest, worden vooral door het cytochroom P450 enzym 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd in zowel de intestinale mucosa als in de lever. Daarom kunnen inductoren of remmers van

CYP3A4 het metabolisme van progestagene geneesmiddelen beïnvloeden.

Een verhoogde klaring van geslachtshormonen door enzyminductie kan het therapeutisch effect van Pauline reduceren en kan leiden tot ongewenste effecten, zoals veranderingen in het uterine bloedingsprofiel.

Een verlaagde klaring van geslachtshormonen vanwege enzymremming kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan dienogest en kan leiden tot ongewenste effecten.

- *Middelen die de klaring van geslachtshormonen verhogen (afgenomen werkzaamheid door enzyminductie), bijv.:*

Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvin en producten die St.-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Enzyminductie kan reeds na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt meestal gezien binnen een aantal weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Het effect van het CYP3A4 inducerende rifampicine is bestudeerd in gezonde, postmenopauzale vrouwen. Gelijktijdige toediening van rifampicine met oestradiolvaleraat/dienogest tabletten leidde tot een significante verlaging van de steady-state concentratie en systemische blootstelling van dienogest en oestradiol. De systemische blootstelling aan dienogest en oestradiol bij steady state, gemeten door middel van AUC (0-24u), waren met respectievelijk 83% en 44% verlaagd.

- *Middelen met variabele effecten op de klaring van geslachtshormonen*

Bij gelijktijdige toediening met geslachtshormonen kunnen veel combinaties van hiv-protease inhibitoren en niet-nucleoside-reverse transcriptase inhibitoren, inclusief in combinatie met HCV inhibitoren, de plasmaconcentraties van het progestageen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

- *Middelen die de klaring van geslachtshormonen verlagen (enzym inhibitoren)*

Dienogest is een substraat van het cytochroom P450 (CYP) 3A4.

De klinische relevantie van de potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP 3A4 inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties van dienogest verhogen. Gelijktijdige toediening van de sterke CYP 3A4 inhibitor ketoconazole resulteerde in een 2,9-voudige verhoging van de AUC (0-24u) bij steady state van dienogest. Gelijktijdige toediening van de matige inhibitor erythromycine verhoogde de AUC (0-24u) van dienogest bij steady state 1,6 keer.

Effecten van Pauline op andere medische producten

Een klinisch relevante interactie van dienogest met het cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere medicatie lijkt, gebaseerd op *in vitro* inhibitiestudies onwaarschijnlijk.

Interactie met voedsel

Een gestandaardiseerd dieet met hoog vetgehalte had geen effect op de biobeschikbaarheid van Pauline.

Laboratoriumtesten

Het gebruik van progestagenen kan de resultaten van sommige laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, nier- en nierfuncties, bloedspiegels van (transport-) eiwitten (bijv. corticosteroidbindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties), parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven in het algemeen binnen de grenzen van normale laboratoriumwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Dierstudies suggereren geen directe of indirecte schadelijke effecten betreffende de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Pauline dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen omdat er geen noodzaak bestaat endometriose te behandelen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Behandeling met Pauline tijdens borstvoeding wordt niet aangeraden.

Het is onbekend of dienogest wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gegevens van dieren laten zien dat dienogest wordt uitgescheiden in de melk van ratten.

Er moet worden besloten om te stoppen met borstvoeding of om af te zien van behandeling met Pauline gelet op het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op de beschikbare gegevens wordt de ovulatie geremd in de meerderheid van patiënten die behandeld worden met Pauline. Pauline is echter geen anticonceptiemiddel.

Als anticonceptie nodig is moeten niet-hormonale methoden worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

De beschikbare gegevens laten zien dat de menstruele cyclus normaliseert binnen 2 maanden na het staken van de behandeling met Pauline.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij gebruiksters van producten die dienogest bevatten.

4.8 Bijwerkingen

De voorstelling van de bijwerkingen is gebaseerd op MedDRA.

Om een bepaalde reactie en de synoniemen en gerelateerde aandoeningen ervan te beschrijven, is de meest geschikte MedDRA-term gebruikt.

Ongewenste effecten komen vaker voor gedurende de eerste maanden na de aanvang van de behandeling met Pauline en worden minder met voortdurende behandeling. Er kunnen veranderingen in het bloedingspatroon, zoals 'spotting', onregelmatige bloedingen of amenorroe voorkomen. De volgende ongewenste effecten zijn gemeld bij gebruiksters van Pauline. De frequentst voorkomende ongewenste effecten van de behandeling met Pauline zijn hoofdpijn (9,0%), pijnlijke borsten (5,4%), gedeprimeerde stemming (5,1 %) en acne (5,1 %).

Daarnaast bemerkt de meerderheid van patiënten die behandeld worden met Pauline veranderingen in hun menstrueel bloedingspatroon. Menstruele bloedingspatronen zijn systematisch beoordeeld door middel van dagboeken die door patiënten zijn bijgehouden en geanalyseerd door gebruik te maken van de WHO 90-daagse referentieperiode methode. Gedurende de eerste 90 dagen van de behandeling met Pauline werden de volgende bloedingspatronen geobserveerd (n = 290; 100%): Amenorroe (1,7%), weinig frequente bloedingen (27,2%), frequente bloedingen (13,4%), onregelmatige bloedingen (35,2%), verlengde bloedingen (38,3%), normale bloedingen, dus geen van de voorgaande categorieën (19,7%). Gedurende de vierde referentieperiode werden de volgende bloedingspatronen geobserveerd (n = 149; 100%): Amenorroe (28,2%), weinig frequente bloedingen (24,2%), frequente bloedingen (2,7%), onregelmatige bloedingen (21,5%), verlengde bloedingen (4,0%), normale bloedingen, dus geen van de voorgaande categorieën (22,8%). Veranderingen in menstruele bloedingspatronen werden slechts incidenteel door patiënten als bijwerking gerapporteerd (zie de bijwerkingen

tabel).

De frequenties van ongewenste effecten per MedDRA orgaanklasse (MedDRA SOCs) gerapporteerd voor Pauline zijn samengevat in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep worden ongewenste effecten weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). De frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vier klinische onderzoeken, met in totaal 332 patiënten (100%).

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

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename	Gewichtsafname Toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	Gedepimeerde stemming Slaapstoornis Nervositeit Verlies van libido Veranderde stemming	Angstig gevoel Depressie Stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Migraine	Stoornissen in het autonome zenuwstelsel Verstoorde alertheid
Oogaandoeningen		Droog oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus
Hartaandoeningen		Aspecifieke stoornis van de bloedsomloop Palpitaties
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Abdominale pijn Flatulentie Abdominale distensie Braken	Diarree Constipatie Abdominaal ongemak Gastro-intestinale ontsteking Gingivitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne Alopecia	Droge huid Hyperhidrose Pruritus Hirsutisme Onychoclasia Roos Dermatitis Abnormale haargroei Lichtgevoelige pigmentatiestoornis

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Botpijn Spierspasmen Pijn in extremiteit Zwaar gevoel in extremiteiten
Niet- en urinewegaandoeningen		Urineweginfectie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten Ovarium cyste Opvliegers Uterine / vaginale bloeding waaronder spotting	Vaginale candidiasis, Vulvovaginale droogheid Genitale uitscheiding Bekkenpijn Atrofe vulvovaginitis Massa in borst Fibrocystische borstaandoening Borst induratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie Prikkelbaarheid	Oedeem

Afname van de minerale botdichtheid

In een ongecontroleerde klinische studie met 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar), die behandeld werden met Pauline, kregen er 103 BMD metingen. Ongeveer 72% van deze deelnemers aan de studie ervaarde een vermindering in BMD van de lumbale wervels (L2-L4) na 12 maanden behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies uitgevoerd met dienogest suggereerden geen risico van acute bijwerkingen bij abusievelijke inname van een veelvoud van de dagelijkse therapeutische dosis. Er is geen specifiek antidotum. Een dagelijkse inname van 20 – 30 mg dienogest (10 tot 15 maal hoger dan de dosis in Pauline) gedurende 24 weken gebruik werd zeer goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen, ATC-code: G03DB08

Dienogest is een derivaat van nortestosteron zonder androgene maar juist met antiandrogene activiteit ter grootte van ongeveer een derde van die van cyproterone acetaat. Dienogest bindt aan de progesteronreceptor van de humane uterus met slechts 10% van de relatieve affiniteit van progesteron.

Ondanks de lage affiniteit voor de progesteronreceptor heeft dienogest een sterk progestageen effect *in vivo*. Dienogest heeft geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde activiteit *in vivo*.

Dienogest werkt in op endometriose door het reduceren van de endogene oestradiolproductie waardoor de trofische effecten van oestradiol op zowel het eutopisch als het ectopisch endometrium worden onderdrukt. Wanneer dienogest continu wordt toegediend, leidt het tot een hypo-oestrogene, hypergestagene omgeving wat initieel decidualisatie van het endometriale weefsel, gevolgd door atrofie van endometriale lesies oplevert.

Gegevens over werkzaamheid

Superioriteit van Pauline boven placebo is gedemonstreerd in een drie maanden durende studie waaraan 198 patiënten met endometriose deelnamen. Endometriose-geassocieerde bekkenpijn werd gemeten op een Visuele Analooq Schaal (0-100 mm). Na 3 maanden behandeling met Pauline werd een statistisch significant verschil tegenover placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95%CI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) en een klinisch betekenisvolle reductie van pijn tegenover de startlijn (mean reduction = 27,4 mm \pm 22,9) gezien.

Na 3 maanden behandeling met Pauline werd bij 37,3% van de patiënten een reductie in endometriose-geassocieerde bekkenpijn met 50% of meer bereikt, zonder een relevante verhoging in het gebruik van gelijktijdige pijnmedicatie (placebo 19,8%); een reductie van 75% of meer zonder relevante toename van het gelijktijdig gebruik van pijnmedicatie werd bereikt bij 18,6% van de patiënten die Pauline gebruikten (placebo: 7,3%).

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

De resultaten van deze placebogecontroleerde studie werden ondersteund door de resultaten verkregen in een 6 maanden durende gecontroleerd studie versus een GnRH-agonist met 252 patiënten met endometriose.

Drie studies met een totaal van 252 patiënten die een dagelijkse dosis van 2 mg dienogest ontvingen, lieten een substantiële reductie van endometriose lesies zien na 6 maanden behandeling.

Uit een kleine studie ($n = 8$ per doseringsgroep) bleek dat een dagelijkse dosis van 1 mg dienogest een anovulatoire status induceert na één maand behandeling. Pauline is niet getest qua anticonceptie effectiviteit in grotere studies.

Gegevens over veiligheid

Gedurende de behandeling met Pauline worden endogene oestrogenspiegels matig onderdrukt. Momenteel zijn lange-termijn gegevens over botmineraaldichtheid (BMD) en het risico op fracturen bij gebruiksters van Pauline niet beschikbaar. BMD is beoordeeld in 21 volwassen patiënten voor en na 6 maanden behandeling met Pauline en er was geen vermindering in de gemiddelde BMD.

Bij 29 patiënten die behandeld werden met leuproreline acetaat (LA) werd een gemiddelde reductie van 4,04% \pm 4,84 gezien in dezelfde periode (Δ tussen groepen = 4,29%; 95%CI: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Er werden geen significante veranderingen gezien in de gemiddelde waarden van laboratoriumparameters (zoals hematologie, bloedchemie, leverenzymen, lipiden en HbA1C) gedurende de behandeling met Pauline over een periode tot 15 maanden ($n = 168$).

Veiligheid bij adolescenten

De veiligheid van Pauline, rekening houdend met de BMD, werd onderzocht in een ongecontroleerde klinische studie gedurende 12 maanden bij 111 vrouwelijke adolescenten (van 12 tot 18 jaar) met klinisch vermoedelijke of bevestigde endometriose. De gemiddelde relatieve verandering in BMD van de lumbale wervels (L2-L4) van

de basislijn in de 103 patiënten met BMD-meting was -1,2%. In een subgroep van patiënten met afgenomen BMD werd een follow-up meting uitgevoerd 6 maanden na het einde van de behandeling en dit toonde een stijging in BMD aan tot -0,6%.

Veiligheid op lange termijn

Na het op de markt brengen is er een langdurige observatiestudie met actieve bewaking uitgevoerd om de incidentie te evalueren van een eerste episode of verergering van klinisch relevante depressie en het optreden van anemie. In de studie werden in totaal 27.840 vrouwen opgenomen die voor het eerst een hormoonbehandeling hadden gekregen voor endometriose, en die vrouwen werden tot 7 jaar lang gevolgd.

Van die vrouwen waren er 3.023 gestart met een voorschrift van dienogest 2 mg, en 3.371 met een ander goedgekeurd geneesmiddel voor endometriose. De totale gecorrigeerde hazard ratio voor een eerste optreden van anemie bij de patiënten op dienogest ten opzichte van patiënten op andere goedgekeurde geneesmiddelen voor endometriose bedroeg 1,1 (95% BI: 0,4 – 2,6). De gecorrigeerde hazard ratio voor het risico op depressie bij de patiënten op dienogest ten opzichte van patiënten op andere goedgekeurde geneesmiddelen voor endometriose bedroeg 1,8 (95% BI: 0,3-9,4). Een licht hoger risico op depressie bij dienogest-gebruikers ten opzichte van gebruikers van andere goedgekeurde geneesmiddelen tegen endometriose kon niet uitgesloten worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend dienogest wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van 47 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na enkelvoudige inname. Biobeschikbaarheid is ongeveer 91%. De farmacokinetiek van dienogest is dosisafhankelijk binnen de doseringsbreedte van 1-8 mg.

Distributie

Dienogest bindt aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindendglobuline (SHBG) of aan corticoïdbindendglobuline (CBG). 10% van de totale serum geneesmiddelconcentratie is aanwezig als vrij steroïd, 90% is specifiek gebonden aan albumine.

Het schijnbare distributievolume (V_d/F) van dienogest is 40l.

Biotransformatie

Dienogest wordt geheel gemetaboliseerd door de bekende routes van steroïd metabolisme, met de vorming van endocrinologisch grotendeels inactieve metabolieten. CYP3A4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van dienogest, gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* studies. De metabolieten worden zeer snel uitgescheiden zodat de dominerende fractie in plasma het onveranderde dienogest is.

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

Eliminatie

Dienogest serumspiegels verminderen in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 9-10 uur. Dienogest wordt uitgescheiden als metabolieten welke uitgescheiden worden in een urine tot fecale verhouding van ongeveer 3:1 na orale toediening van 0,1 mg/kg. De halfwaardetijd van urinaire uitscheiding van metabolieten is 14 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis binnen 6 dagen geëlimineerd. Het grootste gedeelte hiervan wordt in de eerste 24 uur vooral via de urine uitgescheiden.

Steady-state condities

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Na dagelijkse inname stijgen

geneesmiddelserumspiegels ongeveer 1,24 maal en worden steady-state condities na 4 dagen behandeling bereikt. De farmacokinetiek van dienogest na herhaalde toediening kan worden voorspeld aan de hand van enkelvoudige dosis farmacokinetiek.

Farmacokinetiek in speciale groepen

Pauline is niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde nierfunctie. Pauline is niet specifiek bestudeerd in patiënten met verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Er moet echter worden bedacht dat geslachtshormonen de groei van sommige hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Crospovidon
Povidon K25
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij
Magnesium stearaat

Filmcoating

AquaPolish wit:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Katoenzaadolie, gehydrogeneerd
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14 witte filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC (250 µm) -Aluminium (20 µm) doordruk blisterverpakking.

Twee blisterverpakkingen van 14 tabletten worden vervolgens verpakt in een zakje van PET (polyethyleentereftalaat) / Aluminium / PE (polyethyleen), dat de tabletten tegen vocht beschermt. Een of drie zakjes worden verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 28 en 84 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ceres Pharma NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE587795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/07/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 03/2023
Datum van goedkeuring: 09/2023