

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dienogest Gedeon Richter 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg dienogesta.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 62,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele ali skoraj bele, okrogle ploščate tablete s poševnimi robovi z vtisnjeno oznako »G 93« na eni strani in »RG« na drugi strani. Premer tablet je 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje endometrioze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vsak dan je treba vzeti eno tableto zdravila Dienogest Gedeon Richter brez premora, po možnosti vsak dan ob istem času, po potrebi z nekaj tekočine. Tableto se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Tablete je treba jemati neprekinjeno, ne glede na krvavitev iz nožnice. Ko so porabljene vse tablete iz enega pretisnega omota, je treba brez prekinitve nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Z zdravljenjem se lahko začne kateri koli dan menstruacijskega ciklusa.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter je treba prenehati uporabljati katero koli hormonsko kontracepcijsko metodo. Če ženska potrebuje zaščito pred nosečnostjo, mora uporabljati nehormonske kontracepcijske metode (npr. pregradne metode).

Ravnanje v primeru pozabljenih tablet

Če ženska pozabi vzeti zdravilo Dienogest Gedeon Richter, bruha in/ali ima drisko (v 3 – 4 urah po zaužitju tablete), se lahko učinkovitost zdravila zmanjša. Če pozabi vzeti eno ali več tablet, naj vzame eno tableto takoj, ko se spomni, in nato nadaljuje z jemanjem tablet naslednji dan ob običajnem času. Če se tableta zaradi bruhanja ali driske ne absorbira, je treba vzeti novo tableto.

Posebne skupine bolnic

Pediatrična populacija

Zdravilo Dienogest Gedeon Richter ni indicirano za uporabo pri deklicah pred menarho. Varnost in učinkovitost dienogest 2 mg tablet so preučevali v nenadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 12 mesecev, pri 111 mladostnicah (12 do < 18 let) s kliničnim sumom ali potrjeno endometriozo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Starejše bolnice

Ni indikacij za uporabo zdravila Dienogest Gedeon Richter pri starejših bolnicah.

Okvara jeter

Zdravilo Dienogest Gedeon Richter je kontraindicirano pri bolnicah, ki imajo ali so imele hudo jetrno bolezen (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Ni podatkov, ki bi nakazovali na potrebo po prilagajanju odmerkov pri bolnicah z okvaro ledvic.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Glede na podatke o drugih zdravilih, ki vsebujejo samo progestogen, se zdravila Dienogest Gedeon Richter ne sme uporabljati pri spodaj naštetih stanjih. Če se med uporabo zdravila Dienogest Gedeon Richter pojavi katero od teh stanj, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati:

- prisotna venska trombembolija
- arterijska ali srčnožilna bolezen, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek, ishemična bolezen srca)
- sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne hormone, ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Ker zdravilo Dienogest Gedeon Richter vsebuje le progestogen, se lahko predpostavi, da zanj veljajo enaka posebna opozorila in previdnostni ukrepi, kot za druga zdravila, ki vsebujejo samo progestogen, čeprav vsa opozorila in previdnostni ukrepi ne temeljijo na izsledkih kliničnih študij z dienogest 2 mg tabletami.

Če se pojavi ali poslabša katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, je treba pri vsaki bolnici pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter pretehtati koristi in tveganja.

Močne krvavitve iz maternice

Krvavitve iz maternice, na primer pri ženskah z adenomiozo ali leiomiomom maternice, se lahko pri uporabi zdravila Dienogest Gedeon Richter poslabšajo. Močna in neprekinjena krvavitev lahko povzroči anemijo (v nekaterih primerih hudo). V primeru anemije je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter.

Spremembe v vzorcu krvavitev

Pri večini bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Dienogest Gedeon Richter, so se pojavile spremembe v vzorcu mesečnih krvavitev (glejte poglavje 4.8).

Žilne bolezni

Glede na epidemiološke študije je le malo dokazov o povezanosti zdravil, ki vsebujejo samo progestogen, z večjim tveganjem za miokardni infarkt ali možgansko tromboembolijo. Tveganje za srčnožilne in možganske dogodke je bolj povezano z naraščajočo starostjo, hipertenzijo in kajenjem. Zdravila, ki vsebujejo samo progestogen, lahko pri ženskah s hipertenzijo rahlo povečajo tveganje za možgansko kap.

Nekatere študije kažejo rahlo večje tveganje za pojav venske tromboembolije (globoke venske tromboze, pljučne embolije) v povezavi z zdravili, ki vsebujejo samo progestogen, vendar to povečanje ni statistično značilno. Med splošno znanimi dejavniki tveganja za pojav venske tromboembolije (VTE) so pozitivna osebna ali družinska anamneza (VTE pri sorojencu ali enem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti), starost, debelost, dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi in hujše poškodbe. V primeru dolgotrajne imobilizacije je priporočljivo prekiniti z jemanjem zdravila Dienogest Gedeon Richter (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in zdravljenje ponovno začeti šele dva tedna po popolni remobilizaciji.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav tromboembolije.

Če se pojavijo simptomi arterijskega ali venskega trombotičnega dogodka ali sum na takšen dogodek, je treba zdravljenje takoj prenehati.

Tumorji

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, predvsem estrogeno-progestogenske pripravke. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK). Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Tveganje za odkritje raka dojke je pri ženskah, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo samo progestogen, verjetno podobno kot pri tistih, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Ker so za zdravila, ki vsebujejo samo progestogen, podatki pridobljeni pri veliko manjši populaciji žensk, so ti podatki manj zanesljivi kot za kombinirane peroralne kontraceptive. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, bioloških učinkov peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stanju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale hormone, kakršnega vsebuje zdravilo Dienogest Gedeon Richter, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje zdravilo Dienogest Gedeon Richter, pojavijo močne bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Osteoporoza

Spremembe mineralne kostne gostote (MKG).

12 mesecev trajajoče zdravljenje z dienogest 2 mg tabletami pri mladostnicah (12 do < 18 let) je bilo povezano z zmanjšanjem mineralne kostne gostote (MKG) v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4). Povprečna relativna sprememba MKG od izhodiščne vrednosti do konca zdravljenja je bila - 1,2 %, v razponu od - 6 % do 5 % (95 % interval zaupanja: - 1,70 % in - 0,78 %, $n = 103$). Ponovne meritve, 6 mesecev po zaključenem zdravljenju v podskupini z znižanimi vrednostmi MKG so pokazale trend okrevanja. (Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti: - 2,3 % ob koncu zdravljenja in - 0,6 %, 6 mesecev po zaključenem zdravljenju, v razponu od - 9 % do 6 % (95 % interval zaupanja: - 1,20 % in 0,06 % ($n = 60$)).

Izguba MKG je posebej zaskrbljujoča med odraščanjem in v zgodnjem odraslem obdobju, kritičnem obdobju za rast kosti. Ni znano, ali bo zaradi zmanjšane MKG pri tej populaciji kasneje v življenju zmanjšana največja kostna masa in povečano tveganje za zlome (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Pri bolnicah, pri katerih obstaja povečano tveganje za osteoporozo, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji, saj se med zdravljenjem z dienogest 2 mg tabletami vrednosti endogenih estrogenov zmerno znižajo (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah vseh starosti je za zdrave kosti pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D, z dieto ali s prehranskimi dopolnili.

Druga stanja

Bolnice z anamnezo depresije je treba natančno spremljati; če se depresija ponovi v hujši obliki, je treba jemanje zdravila prekiniti.

Dienogest pri normotenzivnih ženskah praviloma ne vpliva na krvni tlak. Če se med jemanjem zdravila Dienogest Gedeon Richter pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Dienogest Gedeon Richter prekiniti in začeti z zdravljenjem hipertenzije.

Če se ponovita holestatska zlatenica in/ali srbenje, ki sta se prvič pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje zdravila Dienogest Gedeon Richter prekiniti.

Dienogest lahko rahlo vpliva na periferno odpornost proti insulinu in toleranco za glukozo. Ženske s sladkorno boleznijo, zlasti tiste z anamnezo sladkorne bolezni v nosečnosti, je treba med zdravljenjem z zdravilom Dienogest Gedeon Richter skrbno spremljati.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniške kloazme. Ženske, nagnjene h kloazmi, se morajo med zdravljenjem z zdravilom Dienogest Gedeon Richter izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Če ženska, ki uporablja kontraceptive, ki vsebujejo samo progestogen, zanosi, je verjetnost za zunajmaternično nosečnost večja kot pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Zato je treba pri ženskah z anamnezo zunajmaternične nosečnosti ali motenega delovanja jajcevodov pred uporabo zdravila Dienogest Gedeon Richter skrbno pretehtati koristi in tveganja.

Med uporabo zdravila Dienogest Gedeon Richter se lahko v jajčnikih pojavijo persistentni folikli (ki jih pogosto imenujejo funkcionalne ciste jajčnikov). Večina teh foliklov je asimptomatskih, čeprav lahko nekatere spremljajo bolečine v predelu medenice.

Laktoza

Ena tableta zdravila Dienogest Gedeon Richter vsebuje 62,80 mg laktoze monohidrata. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Glede možnih interakcij preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete sočasno.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Dienogest Gedeon Richter

Progestogeni, tudi dienogest, se presnovijo predvsem preko encimskega sistema citokrom P450 3A4 (CYP3A4) v črevesni sluznici in jetrih. Zato lahko induktorji ali zaviralci CYP3A4 vplivajo na presnovo progestogenskih zdravil.

Večji očistek spolnih hormonov zaradi indukcije encimov lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Dienogest Gedeon Richter in povzroči neželene učinke, npr. spremembe v vzorcu krvavitev iz maternice.

Manjši očistek spolnih hormonov zaradi inhibicije encimov lahko poveča terapevtski učinek dienogest 2 mg tablet in povzroči neželene učinke.

Snovi, ki povečujejo očistek spolnih hormonov (zmanjšana učinkovitost z indukcijo encimov), npr.: fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topiramid, felbamat, grizeofulvin in zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Indukcijo encimov lahko opazimo že po nekaj dneh zdravljenja. Največja indukcija encimov je praviloma opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja se indukcija encimov lahko ohrani še približno 4 tedne.

Vpliv induktorja CYP3A4 rifampicina so preučevali pri zdravih ženskah po menopavzi. Sočasno jemanje rifampicina in tablet z estradiolvaleratom/dienogestom je pomembno zmanjšalo koncentracije dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja in njuno sistemsko izpostavljenost. Sistemska izpostavljenost (merjena z $AUC_{(0-24\text{ h})}$) dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja se je zmanjšala za 83 % oziroma 44 %.

Snovi z različnimi učinki na očistek spolnih hormonov

Pri sočasni uporabi spolnih hormonov lahko mnogo kombinacij zaviralcev HIV proteaze in zaviralcev nenukleozidne reverzne transkriptaze, vključno kombinacija z zaviralci virusa hepatitisa C (HCV), poveča ali zmanjša koncentracije progesterina v plazmi. Končni učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Snovi, ki zmanjšujejo očistek spolnih hormonov (zaviralci encimov)

Dienogest je substrat citokroma P450 (CYP) 3A4.

Klinični pomen možnih interakcij z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 lahko poveča koncentracije dienogesta v plazmi.

Sočasna uporaba z močnim zaviralcem encima CYP3A4 ketokonazolom je 2,9-kratno povečala $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri sočasni uporabi z zmernim zaviralcem eritromicinom se je $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta v stanju dinamičnega ravnovesja povečala za 1,6-krat.

Vpliv zdravila Dienogest Gedeon Richter na druga zdravila

Glede na inhibicijske študije *in vitro* klinično pomembne interakcije dienogesta s presnovo drugih zdravil prek encimskega sistema citokrom P450 niso verjetne.

Medsebojno delovanje s hrano

Standardiziran zelo masten obrok ni vplival na biološko uporabnost zdravila Dienogest Gedeon Richter.

Laboratorijske preiskave

Uporaba progesterogenov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (transportnih) beljakovin (npr. vezalnih globulinov za kortikosteroide in lipidnih/lipoproteinskih frakcij), na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize.

Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi dienogesta pri nosečnicah so omejeni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih in posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Dienogest Gedeon Richter se ne sme uporabljati v nosečnosti, saj zdravljenje endometrioze pri nosečnicah ni potrebno.

Dojenje

Med dojenjem se zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter ne priporoča.

Ni znano, ali se dienogest izloča v materino mleko. Podatki pri živalih kažejo na izločanje dienogesta v mleko podgan.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Glede na razpoložljive podatke, je med zdravljenjem z zdravilom Dienogest Gedeon Richter ovulacija zavrtta pri večini bolnic, vendar zdravilo Dienogest Gedeon Richter ni kontraceptiv.

Če je potrebna zaščita pred nosečnostjo, mora ženska uporabljati nehormonske kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive podatke se menstruacijski cikel normalizira v dveh mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom Dienogest Gedeon Richter.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo dienogest, niso opazili vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po klasifikaciji MedDRA.

Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih zdravljenja z dienogest 2 mg tabletami in v nadaljevanju zdravljenja izzvenijo. Pojavijo se lahko spremembe v vzorcu krvavitev, kot so krvav izcedek, neredne krvavitve ali amenoreja. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnicah, ki so jemale dienogest 2 mg tablete. Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z dienogest 2 mg tabletami so glavobol (9 %), neprijeten občutek v dojkah (5,4 %), depresivno razpoloženje (5,1 %) in akne (5,1 %).

Pri večini bolnic zdravljenih z dienogest 2 mg tabletami so opazili spremembe v vzorcu mesečnih krvavitev. Vzorci mesečnih krvavitev so bili ocenjeni sistematično z uporabo dnevnikov bolnic in ovrednoteni po referenčni metodi WHO 90. V prvih 90 dneh zdravljenja z dienogest 2 mg tabletami so opazili naslednje vzorce krvavitev (n = 290; 100 %): amenoreja (1,7 %), redke krvavitve (27,2 %), pogoste krvavitve (13,4 %), neredne krvavitve (35,2 %), podaljšane krvavitve (38,3 %), normalne krvavitve, t.j. nobena od naštetih kategorij (19,7 %). Med četrtim referenčnim obdobjem so opazili naslednje vzorce krvavitev (n = 149; 100 %): amenoreja (28,2 %), redke krvavitve (24,2 %), pogoste krvavitve (2,7 %), neredne krvavitve (21,5 %), podaljšane krvavitve (4,0 %), normalne krvavitve, t.j. nobena od naštetih kategorij (22,8 %). O spremembah vzorca mesečnih krvavitev kot neželenem učinku so bolnice poročale le občasno (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 navaja pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali med zdravljenjem z dienogest 2 mg tabletami, po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (*MedDRA System Organ Class*). V vsaki skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je navedena kot pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih iz štirih kliničnih preskušanj, v katere je bilo vključeno 332 bolnic (100 %).

Preglednica 1, neželeni učinki, klinična preskušanja III. faze, n = 332

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase povečan apetit
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje motnje spanja živčnost zmanjšanje libida spremembe razpoloženja	anksioznost depresija nihanje razpoloženja
Bolezni živčevja	glavobol migrena	neravnovesje avtonomnega živčevja motnje pozornosti
Očesne bolezni		suhe oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		zvonjenje v ušesih
Srčne bolezni		nespecifične motnje v krvnem obtoku palpitacije
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja
Bolezni prebavil	navzea bolečine v trebuhu flatulenca napihnjeno trebuhu bruhanje	driska zaprtje neprijeten občutek v trebuhu vnetje prebavil gingivitis
Bolezni kože in podkožja	akne alopecija	suha koža hiperhidroza srbenje hirzutizem lomljenje nohtov prhljaj dermatitis nenormalna poraščenost fotosenzibilna reakcija

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni
		spremembe v pigmentaciji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	bolečine v kosteh spazmi mišic bolečine v okončini občutek teže v okončinah
Bolezni sečil		okužbe sečil
Motnje reprodukcije in dojk	neprijeten občutek v dojkah ciste v jajčnikih vročinski oblivi krvavitev iz maternice/nožnice, vključno s krvavim izcedkom	nožnična kandidoza suhost vulve in nožnice izcedek iz spolovil bolečine v predelu medenice atrofični vulvovaginitis zatrldine v dojkah fibrocistična bolezen dojk zatrdelost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija razdražljivost	edemi

Zmanjšanje mineralne kostne gostote

V nenadzorovanem kliničnem preskušanju pri 111 mladostnicah (12 do < 18 let), ki so se zdravile z dienogest 2 mg tabletami, so 103 mladostnicam izmerili mineralno kostno gostoto. Približno 72 % preskušankam v tej študiji se je po 12 mesecih uporabe zmanjšala MKG v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Študije akutne toksičnosti z dienogestom niso pokazale tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov v primeru nenamerne uporabe večkrat preseženega dnevnega terapevtskega odmerka. Specifičnega antidota ni. Vsakodnevno uživanje od 20 do 30 mg dienogesta (kar je od 10- do 15-krat večji odmerek kot v tabletah Dienogest Gedeon Richter) v obdobju 24 tednov so ženske zelo dobro prenašale.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, progestogeni, derivati pregnadiena, oznaka ATC: G03DB08

Dienogest je derivat nortestosterona brez androgenih, a z antiandrogenimi učinki, ki predstavljajo približno tretjino učinka ciproteronacetata. Dienogest se veže na receptor za progesteron v človeški maternici s samo 10 % relativne afinitete progesterona. Kljub nizki afiniteti do receptorja za progesteron ima dienogest močan progestogeni učinek *in vivo*. Dienogest nima pomembnega androgenega, mineralokortikoidnega ali glukokortikoidnega učinka *in vivo*.

Dienogest vpliva na endometriozo tako, da zmanjša endogeno tvorbo estradiola in zavre trofične učinke estradiola na evtopični in ektopični endometriji. Med neprekinjeno uporabo dienogest ustvari hipoestrogensko, hipergestogeno endokrino okolje in povzroči začetno decidualizacijo endometrijskega tkiva, ki jih sledi atrofija endometrijskih sprememb.

Podatki o učinkovitosti

Superiornost dienogest 2 mg tablet v primerjavi s placebom je bila dokazana v 3-mesečni študiji, v katero je bilo vključenih 198 bolnic z endometriozo. Jakost z endometriozo povezanih bolečin v medenici so merili po vizualni analogni skali (*Visual Analog Scale* (0-100 mm)). Po treh mesecih zdravljenja z dienogest 2 mg tabletami je bila dokazana statistično značilna razlika v primerjavi s placebom ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % interval zaupanja: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) in klinično pomembno zmanjšanje bolečin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi (srednje zmanjšanje = 27,4 mm + 22,9).

Zmanjšanje bolečin v medenici zaradi endometrioze za 50 % ali več so po treh mesecih zdravljenja dosegli pri 37,3 % bolnic, zdravljenih z dienogest 2 mg tabletami (placebo 19,8 %). Zmanjšanje bolečin v medenici zaradi endometrioze za 75 % ali več pa so po treh mesecih zdravljenja dosegli pri 18,6 % bolnic, zdravljenih z dienogest 2 mg tabletami (placebo 7,3 %). Sočasna uporaba zdravil za lajšanje bolečin ni bila pomembno večja.

V odprtem podaljšanju te s placebom nadzorovane študije je bilo nakazano, da se med zdravljenjem, ki je trajalo do 15 mesecev, bolečine v medenici zaradi endometrioze še dodatno zmanjšujejo.

Izsledke s placebom nadzorovane študije so podprli tudi izsledki pridobljeni v 6 mesečni nadzorovani študiji, v kateri so primerjali zdravilno učinkovino in agoniste gonadoliberina (GnRH) pri 252 bolnicah z endometriozo.

Tri študije, v katere je bilo vključenih 252 bolnic, ki so jemale 2 mg dienogesta na dan, so po šestih mesecih zdravljenja pokazale pomembno zmanjšanje endometrijskih sprememb.

Manjša študija ($n = 8$ na odmerni skupini) je pokazala, da po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 1 mg dienogesta na dan ne pride do ovulacije. Večjih študij glede kontracepcijske učinkovitosti dienogest 2 mg tablet niso izvedli.

Podatki o varnosti

Med zdravljenjem z dienogest 2 mg tabletami je vrednost endogenega estrogena le zmerno zmanjšana.

Podatki iz dolgotrajnih študij glede mineralne kostne gostote (MKG) in nevarnosti zlomov pri bolnicah, ki so se zdravile z dienogest 2 mg tabletami, trenutno niso na voljo. MKG so ocenili pri 21 odraslih bolnicah pred in po šestmesečnem zdravljenju z dienogest 2 mg tabletami; povprečna vrednost MKG ni bila zmanjšana. Pri 29 bolnicah, zdravljenih z levprorelinijevim acetatom (LA), so po enakem obdobju opazili povprečno zmanjšanje MKG za 4,04 % + 4,84 % (Δ med skupinami = 4,29 %; 95 % interval zaupanja: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Med zdravljenjem z dienogest 2 mg tabletami, ki je trajalo do 15 mesecev ($n = 168$), niso ugotovili pomembnega vpliva na standardne laboratorijske parametre, vključno s hematološkimi in biokemičnimi preiskavami, vrednosti jetrnih encimov, lipidov in HbA1c.

Varnost pri mladostnicah

Varnost dienogest 2 mg tablet glede na MKG so preučevali v nenadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 12 mesecev, pri 111 mladostnicah (12 do < 18 let) s kliničnim sumom ali potrjeno endometriozo. Povprečna relativna sprememba izmerjene MKG v ledvenem delu hrbtenice (L2 – L4) je bila glede na izhodiščne vrednosti pri 103 bolnicah - 1,2 %. V podskupini bolnic z zmanjšano MKG so 6 mesecev po končanem zdravljenju še enkrat opravili meritve, ki so pokazale povečanje MKG na - 0,6 %.

Dolgoročna varnost

Z namenom preverjanja incidence prvega pojava ali poslabšanja klinično pomembne depresije in pojava anemije je bila v obdobju trženja zdravila izvedena dolgotrajna, opazovalna študija z aktivnim spremljanjem. V raziskavo je bilo vključenih skupno 27.840 žensk, ki jim je bilo na novo predpisano hormonsko zdravljenje endometriozе in so jih spremljali do 7 let.

Na začetku študije je bilo skupno 3.023 bolnicam predpisano zdravljenje z dienogestom 2 mg, 3.371 bolnicam pa je bilo predpisano zdravljenje z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometriozе. Skupno prilagojeno razmerje ogroženosti za pojav anemije na novo pri bolnicah, ki so se zdravile z dienogestom, v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometriozе, je bilo 1,1 (95 % IZ: 0,4-2,6). Prilagojeno razmerje ogroženosti za pojav depresije pri bolnicah, ki so bile zdravljene z dienogestom, v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene z drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje endometriozе, je bilo 1,8 (95 % IZ: 0,3-9,4). Rahlo povečanega tveganja za pojav depresije pri uporabnicah dienogesta v primerjavi z uporabnicami drugih odobrenih zdravil za zdravljenje endometriozе ni bilo mogoče izključiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se dienogest hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu 47 ng/ml doseže približno 1,5 ure po enkratnem odmerku. Biološka uporabnost je okrog 91 %. Pri odmerkih od 1 do 8 mg je farmakokinetika dienogesta sorazmerna velikosti odmerka.

Porazdelitev

Dienogest je vezan na albumin v serumu in se ne veže na SHBG (vezalni globulin za spolne hormone) ali CBG (vezalni globulin za kortikoide). 10 % vsega zdravila v serumu je prisotnega v prosti obliki, približno 90 % pa je nespecifično vezanega na albumin.

Navidezni volumen porazdelitve (V_d/F) dienogesta je 40 l.

Biotransformacija

Dienogest se povsem presnovi po znanih poteh presnove steroidov, pri čemer nastanejo večinoma endokrino neaktivni presnovki. Glede na študije *in vitro* in *in vivo* je CYP3A4 glavni encim, ki sodeluje v presnovi dienogesta. Presnovki se zelo hitro izločijo, tako da v plazmi prevladuje nespremenjeni dienogest.

Presnovni očistek iz seruma Cl/F je 64 ml/min.

Izločanje

Koncentracija dienogesta v serumu upada v dveh fazah. Razpolovni čas terminalne dispozijske faze je približno 9 do 10 ur. Dienogest se izloči v obliki presnovkov; po peroralni uporabi 0,1 mg/kg je razmerje njihovega izločanja med sečem in blatom približno 3:1. Razpolovni čas izločanja sečnih presnovkov je 14 ur.

Po peroralni uporabi se približno 86 % uporabljenega odmerka izloči v 6 dneh; večina v prvih 24 urah predvsem v seču.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Po vsakodnevem uživanju zdravila se koncentracija v serumu poveča približno 1,24-krat in doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 4 dneh zdravljenja. Farmakokinetiko dienogesta po večkratni uporabi dienogest 2 mg tablet se lahko predvidi glede na njegovo farmakokinetiko po posameznem odmerku.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnic

Dienogest 2 mg tablet niso preučevali pri bolnicah z okvaro ledvic.

Dienogest 2 mg tablet niso preučevali pri bolnicah z okvaro jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Upoštevati je treba, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

koruzni škrob, predgelirani

mikrokristalna celuloza

povidon K-25

krospovidon (vrsta A)

smukec

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dienogest Gedeon Richter 2 mg tablete so pakirane v zelenih, trdih PVC//Al koledarskih pretisnih omotih v zloženi kartonasti škatli, velikosti pakiranja 28, 84, 168 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02626/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 7. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 4. 2021