

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zafrilla 2 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg dienogestu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 62,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s vyrazeným „G 93“ na jednej strane a „RG“ na druhej strane. Priemer tabliet je 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba endometriózy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie Zafrilly je jedna tableta denne bez akejkoľvek prestávky, užíva sa každý deň najlepšie v rovnakom čase a podľa potreby sa zapíja malým množstvom tekutiny. Tabletou možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tablety sa musia užívať kontinuálne bez ohľadu na vaginálne krvácanie. Keď sa skončí užívanie jedného balenia, užívanie z ďalšieho balenia sa má začať bez prerušenia.

Liečbu možno začať v ktorýkoľvek deň menštruačného cyklu.

Pred začiatkom liečby Zafrillou je potrebné ukončiť používanie akejkoľvek hormonálnej antikoncepcie. Ak je používanie antikoncepcie potrebné, majú sa používať nehormonálne metódy antikoncepcie (napr. bariérová metóda).

Postup pri vynechaní tabliet

V prípade vynechania tabliet, vracania a/alebo hnačky (ak sa vyskytnú v priebehu 3-4 hodín po užití tablety) môže byť účinnosť Zafrilly znížená. V prípade vynechania jednej tablety alebo viacerých tabliet má žena užiť len jednu tabletu hneď, ako si spomenie a potom má pokračovať nasledujúci deň v jej obvyklom čase. Tableta neabsorbovaná v dôsledku vracania alebo hnačky sa má takisto nahradiť jednou tabletou.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Zafrilla nie je indikovaná u detí pred menarché.

Bezpečnosť a účinnosť dienogestu 2 mg tabliet boli skúmané v nekontrolovanej klinickej štúdií počas 12 mesiacov u 111 dospelých žien (12-<18) s klinicky potvrdenou endometriózou alebo podozrením na ňu (pozri časti 4.4 a 5.1).

Starší pacienti

V geriatrickej populácii nie je relevantná indikácia na použitie Zafrilly.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Zafrilla je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením pečene, práve prebiehajúcim alebo prekonaným v minulosti (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientok s poruchou funkcie obličiek nie sú údaje naznačujúce potrebu úpravy dávkovania.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Zafrilla sa nemá užívať v prípade výskytu niektorého z nižšie uvedených stavov, ktoré čiastočne vychádzajú z informácií o iných liekoch obsahujúcich iba progesterón. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví počas užívania Zafrilly, liečba sa musí okamžite prerušiť:

- aktívne venózne tromboembolické ochorenie;
- arteriálne a kardiovaskulárne ochorenie, prekonané v minulosti alebo práve prebiehajúce (napr. infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda, ischemická choroba srdca);
- diabetes mellitus s postihnutím ciev;
- závažné ochorenie pečene, práve prebiehajúce alebo v anamnéze, až do návratu pečenných funkcií na normálne hodnoty;
- existujúce nádory pečene alebo ich výskyt v anamnéze (benígne alebo malígne);
- diagnostikované malignity závislé od pohlavných hormónov alebo podozrenie na ne;
- vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou;
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Keďže Zafrilla je liek obsahujúci iba gestagén, možno predpokladať, že osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní liekov obsahujúcich iba gestagén sú platné aj pre použitie Zafrilly, hoci nie všetky upozornenia a opatrenia vychádzajú z príslušných nálezov v klinických skúšaníach s dienogestom 2 mg tabletami.

Pri výskyte alebo zhoršení ktoréhokoľvek z nižšie uvedených stavov/rizikových faktorov sa má vykonať individuálna analýza pomeru rizika k prínosu predtým, než sa začne alebo sa bude pokračovať v liečbe Zafrillou.

Závažné krvácanie z maternice

Krvácanie z maternice, napríklad u žien s adenomyózou maternice alebo leiomyómom maternice, sa môže pri používaní Zafrilly zhoršiť. Ak je krvácanie silné a pretrváva dlhšie, môže viesť k anémii (v niektorých prípadoch závažnej). V prípade anémie sa má zvážiť ukončenie liečby Zafrillou.

Zmeny v cykle krvácania

U väčšiny pacientok liečených Zafrillou sa objavujú zmeny v cykle menštruačného krvácania (pozri časť 4.8).

Poruchy cirkulácie

Z epidemiologických štúdií je málo dôkazov o súvislosti medzi liekmi obsahujúcimi iba gestagén a zvýšeným rizikom infarktu myokardu alebo cerebrálneho tromboembolizmu. Presnejšie povedané, riziko kardiovaskulárnych a cerebrálnych príhod súvisí so stúpajúcim vekom, hypertenziou a fajčením. U žien s hypertenziou môžu lieky obsahujúce iba gestagén mierne zvýšiť riziko mŕtvice.

Hoci to nie je štatisticky významné, niektoré štúdie naznačujú, že môže existovať mierne zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu (hlboká žilová trombóza, pulmonálna embólia) spojené s používaním liekov obsahujúcich iba gestagén. Všeobecne zistené rizikové faktory venózneho tromboembolizmu (VTE) zahŕňajú pozitívnu osobnú alebo rodinnú anamnézu (VTE u súrodencov alebo u rodičov v pomerne skorom veku), vek, obezitu, predĺženú imobilizáciu, väčší chirurgický výkon alebo rozsiahlejšiu traumu. V prípade dlhodobej imobilizácie sa odporúča prerušiť užívanie Zafrilly (v prípade elektívneho chirurgického výkonu minimálne štyri týždne pred výkonom) a pokračovať v liečbe nie skôr ako dva týždne po kompletnej remobilizácii.

Musí sa zväziť zvýšené riziko tromboembolizmu v šestonedelí.

V prípade výskytu symptómov arteriálnej alebo venózne trombotickej príhody, alebo pri podozrení na ne, sa musí liečba okamžite ukončiť.

Nádory

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú perorálne kontraceptíva (OC), najmä u tých, ktoré používajú lieky obsahujúce estrogén-gestagén. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení používania kombinovaných perorálnych kontraceptív (COC). Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u používateľiek, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Riziko diagnostikovanej rakoviny prsníka u používateľiek liekov obsahujúcich iba gestagén je pravdepodobne podobného rozsahu ako sa spája s užívaním COC. Pre lieky obsahujúce iba gestagén sa však dôkazy zakladajú na oveľa menšej populácii používateľiek a sú menej presvedčivé než sú pre COC. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované modely zvýšeného rizika môžu byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u používateľiek OC, biologickými účinkami OC alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u používateľiek OC býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré OC nikdy neužívali.

V zriedkavých prípadoch boli u používateľiek hormonálnych liečiv, ako je liečivo obsiahnuté v Zafrille, hlásené benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich Zafrillu sa v diferenciálnej diagnóze musí zväziť nádor pečene.

Osteoporóza

Zmeny v minerálnej hustote kostí (BMD - bone mineral density).

Užívanie dienogestu 2 mg tabliet dospelými ženami (12 až <18 rokov) sa počas liečby trvajúcej 12 mesiacov spája s úbytkom minerálnej hustoty kostí (BMD) v lumbálnej oblasti (L2-L4). Priemerná relatívna zmena BMD medzi východiskovým stavom a stavom pri ukončení liečby (EOT - end of treatment) bola -1,2 % s rozpätím -6 % až 5 % (95 % interval spoľahlivosti: -1,70 % a -0,78 %, n=103).

Opakované merania po 6 mesiacoch od ukončenia liečby preukázali v podskupine so zníženou BMD tendenciu k obnoveniu pôvodných hodnôt. (Priemerná relatívna zmena vzhľadom na východiskový stav: -2,3 % pri ukončení liečby a -0,6 % po 6-tich mesiacoch od ukončenia liečby s rozpätím -9 % až 6 % (95 % interval spoľahlivosti: -1,2 % a 0,06 % (n=60)).

Úbytok minerálnej hustoty kostí je osobitne znepokojivý počas dospievania a skorej dospelosti, kritických období rastu kostí. Nie je známe, či úbytok BMD v tejto populácii bude znižovať vrchol kostnej hmoty a zvyšovať riziko zlomenín počas neskoršieho života. (pozri časti 4.2 a 5.1).

U pacientok, ktoré majú zvýšené riziko osteoporózy sa má pred začiatkom liečby Zafrillou vykonať starostlivé zhodnotenie pomeru rizika k prínosu, pretože počas liečby tabletami s 2 mg dienogestu sa mierne znižujú hladiny endogénneho estrogénu (pozri časť 5.1).

Dostatočný príjem vápnika a vitamínu D, z potravy alebo z výživových doplnkov, je dôležitý pre zdravie kostí u žien všetkých vekových skupín.

Iné stavy

Pacientky, ktoré majú v anamnéze depresiu, sa majú starostlivo sledovať a ak sa znovu vyskytne depresia ťažkého stupňa, liečba sa má ukončiť.

Vo všeobecnosti sa javí, že dienogest neovplyvňuje krvný tlak normotenzných žien. Ak sa však počas používania Zafrilly vyvinie dlhodobá klinicky významná hypertenzia, odporúča sa ukončenie liečby Zafrillou a liečba hypertenzie.

Prerušenie užívania Zafrilly sa vyžaduje pri recidíve cholestatickej žltacky a/alebo pruritu, ktoré sa prvýkrát objavili počas gravidity alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidných hormónov.

Dienogest môže mierne ovplyvňovať periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu. Diabetičky, najmä tie, ktoré majú v anamnéze gestačný diabetes mellitus, majú byť počas užívania Zafrilly starostlivo sledované.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa majú počas užívania Zafrilly vyhýbať slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Pravdepodobnosť, že gravidity, ktoré sa vyskytnú u užívateľiek antikoncepčných liekov obsahujúcich iba gestagén, sú mimomaternicové, je vyššia než u používateľiek kombinovaných perorálnych kontraceptív. Preto sa u žien s anamnézou mimomaternicovej gravidity alebo s poškodenou funkciou vajíčkovodov má o použití Zafrilly rozhodnúť len po starostlivom zvážení prínosu voči rizikám.

Počas používania Zafrilly sa môžu vyskytnúť perzistentné ovariálne folikuly (často nazývané aj funkčné ovariálne cysty). Väčšina z týchto folikulov je asymptomatických, hoci niektoré môžu byť sprevádzané bolesťou panvy.

Laktóza

Jedna tableta Zafrilly obsahuje 62,80 mg monohydrátu laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa majú zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Účinky iných liekov na Zafrillu

Gestagény, vrátane dienogestu sa metabolizujú najmä prostredníctvom systému cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), ktorý je lokalizovaný v sliznici čreva aj v pečeni. Preto induktory aj inhibítory CYP3A4 môžu ovplyvniť látkový metabolizmus gestagénu.

Zvýšený klírens pohlavných hormónov spôsobený enzýmovou indukciou môže znížiť terapeutický účinok Zafrilly a môže viesť k nežiaducim účinkom, napr. zmenám profilu krvácania z matrice.

Znížený klírens pohlavných hormónov spôsobený inhibíciou enzýmu môže zvýšiť expozíciu dienogestu a môže viesť k nežiaducim účinkom.

Látky, ktoré zvyšujú klírens pohlavných hormónov (účinnosť znížená indukciou enzýmov), napr.:

fenytoín, barbituráty, primidón, karbamazepín, rifampicín a pravdepodobne aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť počas 4 týždňov.

Účinok rifampicínu, induktora CYP 3A4, sa skúmal u zdravých postmenopauzálnych žien. Súbežné podávanie rifampicínu a tabliet estradiolvalerátu/dienogestu viedlo k významnému poklesu rovnovážnych koncentrácií a systémových expozícií dienogestu a estradiolu. Systémové expozície dienogestu a estradiolu v rovnovážnom stave, merané prostredníctvom AUC (0-24 hod.), sa znížili o 83 % a 44 %, v uvedenom poradí.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens pohlavných hormónov

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s pohlavnými hormónmi zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie gestagénu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Látky, ktoré znižujú klírens pohlavných hormónov (inhibítory enzýmov)

Dienogest je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4.

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania zvyšovať plazmatickú koncentráciu dienogestu.

Súbežné podávanie so silným CYP3A4 inhibítorom ketokonazolom 2,9-násobne zvyšovalo AUC (0-24h) v rovnovážnom stave pre dienogest. Súbežné podanie stredne silného inhibítora erytromycínu zvýšilo pri rovnovážnom stave AUC (0-24 h) dienogestu 1,6-násobne.

Účinky Zafrilly na iné lieky

Na základe *in vitro* inhibičných štúdií nie sú pravdepodobné klinicky významné interakcie dienogestu s metabolizmom iných liekov sprostredkovaným enzýmom cytochrómu P450 .

Interakcie s jedlom.

Štandardizované jedlo s vysokým obsahom tukov neovplyvňuje biologickú dostupnosť Zafrilly.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie gestagénu môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnej, adrenálnej a renálnej funkcie, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov (napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipid/lipoproteínových frakcií), parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy.

Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití dienogestu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zafrilla sa nesmie podávať gravidným ženám, pretože počas gravidity nie je potrebné liečiť endometriózu.

Dojčenie

Počas laktácie sa liečba Zafrillou neodporúča.

Nie je známe, či sa dienogest vylučuje do materského mlieka u ľudí. Údaje na zvieratách preukázali, že dienogest sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Musí sa prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo sa zdržať liečby Zafrillou po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Na základe dostupných údajov je u väčšiny pacientok počas liečby Zafrillou inhibovaná ovulácia. Zafrilla však nie je kontraceptívum.

Ak je používanie antikoncepcie potrebné, má sa používať nehormonálna metóda (pozri časť 4.2).

Na základe dostupných údajov sa menštruačný cyklus vráti do normálu počas 2 mesiacov po ukončení liečby Zafrillou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U používateľiek liekov obsahujúcich dienogest nebol pozorovaný žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (MedDRA).

Na opis určitej reakcie a jej synonym a súvisiacich stavov sa používa najvhodnejší termín MedDRA

Nežiaduce účinky sú častejšie počas prvých mesiacov po začatí liečby dienogestom 2 mg tabletami a pokračovaním v liečbe ustupujú. Môžu to byť zmeny menštruačného krvácania, ako je špinenie, nepravidelné krvácanie alebo amenorea. U používateľiek dienogestu 2 mg tabliet boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby dienogestom 2 mg tabletami sú bolesť hlavy (9,0 %), diskomfort prsníkov (5,4 %), depresívna nálada (5,1 %) a akné (5,1 %).

Väčšina pacientok liečená dienogestom 2 mg tabletami ďalej zaznamenala zmeny v cykle ich menštruačného krvácania. Cykly menštruačného krvácania sa hodnotili systematicky použitím menštruačných kalendárov a analyzovali sa použitím metódy WHO 90-dňovej referenčnej periódy. Počas prvých 90 dní liečby dienogestom 2 mg tabletami sa pozorovali nasledovné krvácania (n=290; 100 %): amenorea (1,7 %), zriedkavé krvácanie (27,2 %), časté krvácanie (13,4 %), nepravidelné krvácanie (35,2 %), predĺžené krvácanie (38,3 %), normálne krvácanie, t.j. žiadna z predchádzajúcich kategórií (19,7 %). Počas štvrtej referenčnej periódy sa pozorovali nasledovné cykly krvácania (n=149; 100 %): amenorea (28,2 %), zriedkavé krvácanie (24,2 %), časté krvácanie (2,7 %), nepravidelné krvácanie (21,5 %), predĺžené krvácanie (4,0 %), normálne krvácanie, t.j. žiadna z predchádzajúcich kategórií (22,8 %). Zmeny v cykloch menštruačného krvácania sa hlásili iba príležitostne ako nežiaduce udalosti u pacientok (pozri nežiaduce príhody v tabuľke).

Frekvencia nežiaducich účinkov (NÚ) podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs) hlásených pre dienogest 2 mg tablety je sumarizovaná v tabuľke nižšie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencie sú založené na zozbieraných údajoch zo štyroch klinických skúšaní zahŕňajúcich 332 pacientok (100 %).

Tabuľka 1, prehľad nežiaducich reakcií, III. fáza klinických skúšaní, N= 332

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšenie telesnej hmotnosti	zníženie telesnej hmotnosti, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	depresívna nálada, porucha spánku, nervozita, strata libida, zmeny nálady	úzkosť, depresia, prudké zmeny nálady
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, migréna	nerovnováha autonómneho nervového systému, porucha pozornosti
Poruchy oka		suché oči
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		nešpecifická porucha obehového systému, palpitácie
Poruchy ciev		hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha, plynatosť, zväčšené brucho, vracanie	hnačka, zápcha, brušné ťažkosti, gastrointestinálny zápal, gingivitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné, alopecia	suchá koža, nadmerné potenie, pruritus, hirsutizmus, lámavosť nechťov, šupiny, dermatitída, abnormálny rast vlasov, fotosenzitívne reakcie, porucha pigmentácie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	bolesť kostí, svalové kŕče, bolesť v končatinách, ťažoba v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest		infekcia močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	diskomfort prsníkov, ovariálna cysta, návaly horúčavy, maternicové / vaginálne krvácanie, vrátane špinenia	vaginálna kandidóza, vulvovaginálna suchosť, výtok z pohlavných orgánov, bolesť panvy, atrofická vulvovaginitída, ložisko v prsníku, fibrocystové ochorenie prsníkov, stvrdnutie prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	stavy slabosti, podráždenosť	edém

Úbytok minerálnej hustoty kostí

V nekontrolovanej klinickej štúdií so 111 dospievajúcimi ženami, (12 až <18 rokov), ktoré boli liečené dienogestom 2 mg tabletami, 103 podstúpilo merania BMD. U približne 7 2% pacientok zaradených do štúdie bol po 12 mesiacoch užívania zaznamenaný úbytok BMD v lumbálnej oblasti (L2-L4) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Štúdie akútnej toxicity vykonané s dienogestom nepoukázali na riziko akútnych nežiaducich účinkov v prípade neúmyselného príjmu viacnásobnej dennej terapeutickú dávku. Neexistuje špecifické antidotum. Denný príjem 20 - 30 mg dienogestu (10 až 15-násobne vyššia dávka než v Zafrille) počas 24 týždňov užívania bol veľmi dobre znášaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény; ATC kód: G03DB08

Dienogest je derivát nortestosterónu bez androgénnej aktivity, avšak skôr s antiandrogénnou aktivitou rovnajúcou sa približne jednej tretine aktivity cyproterónacetátu. Dienogest sa viaže na progesterónový receptor v maternici ľudí s iba 10 %-nou relatívnou afinitou v porovnaní s progesterónom. Aj napriek nízkej afinite k progesterónovému receptoru má *in vivo* dienogest silný gestagénový účinok. Dienogest nemá významný androgénny, mineralokortikoidný alebo glukokortikoidný účinok *in vivo*.

Dienogest pôsobí na endometriózu tým, že znižuje endogénnu tvorbu estradiolu, a tak potláča trofické účinky estradiolu na eutopické aj ectopické endometrium. Ak sa dienogest podáva kontinuálne, vedie k hypoestrogénnemu, hypergestagénnemu endokrinnému prostrediu, čo zapríčiňuje počiatočnú decidualizáciu tkaniva endometria, po ktorej nasleduje atfia endometriotických lézií.

Údaje o účinnosti

Superiorita dienogestu 2 mg tabliet voči placebo bola preukázaná v 3-mesačnej štúdií, do ktorej bolo zaradených 198 pacientok s endometriózou. Bolesť panvy súvisiaca s endometriózou sa merala pomocou vizuálnej analógovej škály (0-100 mm). Po 3 mesiacoch liečby dienogestom 2 mg tabletami bol preukázaný štatisticky významný rozdiel v porovnaní s placebom ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % interval spoľahlivosti: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) a klinicky významná redukcia bolesti v porovnaní s východiskovým stavom (priemerné zníženie = 27,4 mm \pm 22,9).

Po 3 mesiacoch liečby sa u 37,3 % pacientok užívajúcich dienogest 2 mg tablety (placebo: 19,8 %) dosiahlo zníženie bolesti panvy súvisiacej s endometriózou o 50 % alebo viac bez príslušného zvýšenia súbežného užívania liekov proti bolesti. U 18,6 % pacientok užívajúcich dienogest 2 mg tablety (placebo: 7,3 %) sa dosiahlo zníženie bolesti panvy súvisiace s endometriózou o 75 % alebo viac bez príslušného zvýšenia súbežného užívania liekov proti bolesti.

Otvorená štúdia, ktorá bola pokračovaním tejto placebom kontrolovanej štúdie naznačila kontinuálne zlepšenie bolesti panvy súvisiace s endometriózou pri dĺžke liečby do 15 mesiacov.

Placebom kontrolované výsledky boli podporené výsledkami získanými v 6-mesačnej aktívne kontrolovanej štúdií voči agonistovi GnRH, v ktorej bolo zaradených 252 pacientok s endometriózou.

Tri štúdie, v ktorých bolo celkovo zaradených 252 pacientok, ktoré dostávali dávku 2 mg dienogestu denne, prekázali po 6 mesiacoch liečby významnú redukciu endometriotických lézií.

V malej štúdií (n=8 per dávková skupina), denná dávka 1 mg dienogestu preukázala indukciu bezovulačného stavu po 1 mesačnej liečbe. Dienogest 2 mg tablety sa neskúmali na kontraceptívnu účinnosť vo väčších štúdiách.

Údaje o bezpečnosti

Počas liečby dienogestom 2 mg tabletami sú mierne potlačené hladiny endogénnych estrogénov.

V súčasnosti nie sú dostupné dlhodobé údaje o minerálnej hustote kostí (BMD) a riziku fraktúr u užívateľiek dienogestu 2 mg tabliet. BMD sa hodnotila u 21 dospelých pacientok pred a po 6-mesačnej liečbe dienogestom 2 mg tabletami a redukcia priemernej BMD sa nepozorovala. U 29 pacientok liečených leuprorelín acetátom (LA) sa po rovnakom období zaznamenala priemerná redukcia o 4,04 % ± 4,84 % (Δ medzi skupinami = 4,29 %; 95 % interval spoľahlivosti: 1,93 – 6,66; p<0,0003).

Počas liečby dienogestom 2 mg tabletami po dobu až 15 mesiacov (n=168) sa nepozorovali žiadne významné zmeny priemerných hodnôt štandardných laboratórnych parametrov (vrátane hematológie, biochémie krvi, pečňových enzýmov, lipidov a HbA1C).

Bezpečnosť u dospievajúcich

Bezpečnosť dienogestu 2 mg tabliet s ohľadom na BMD bola skúmaná v nekontrolovanej klinickej štúdií počas 12 mesiacov u 111 dospievajúcich žien (12 až <18) s klinicky potvrdenou endometriózou alebo podozrením na ňu. Priemerná relatívna zmena BMD v lumbálnej oblasti (L2-L4) bola u 103 pacientok s meraním BMD v porovnaní s východiskovým stavom -1,2%. V podskupine so zníženou BMD sa po 6 mesiacoch od ukončenia liečby vykonalo opakované meranie, ktoré preukázalo nárast BMD na -0,6 %.

Dlhodobá bezpečnosť

Po uvedení lieku na trh bola vykonaná dlhodobá observačná štúdia s aktívnym dohľadom a jej cieľom bolo zistiť prvý výskyt alebo zhoršenie klinicky relevantnej depresie a výskyt anémie. Celkovo bolo do štúdie zaradených 27 840 žien s novo predpísanou hormonálnou liečbou na endometriózu a sledovali sa až po dobu 7 rokov.

Celkom 3 023 ženám sa začal predpisovať dienogest 2 mg a 3 371 pacientok začalo užívať iné schválené lieky na endometriózu. Celkový upravený pomer rizika nových výskytov anémie porovnávajúci pacientky užívajúce dienogest a pacientky užívajúce iné schválené lieky na endometriózu bol 1,1 (95 % IS: 0,4 - 2,6). Upravený pomer rizika pre riziko depresie porovnávajúci dienogest a iné schválené lieky na endometriózu bol 1,8 (95 % IS: 0,3 - 9,4). Nie je možné vylúčiť mierne zvýšené riziko depresie u užívateľiek dienogestu v porovnaní s užívateľkami iných schválených liekov na endometriózu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálna koncentrácia v sére 47 ng/ml sa dosiahne asi za 1,5 hodiny po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkovo závislá v rozsahu dávok 1 - 8 mg.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) a globulín viažuci kortikoidy (CBG). 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín.

Zdanlivý distribučný objem (V_d/F) dienogestu je 40 l.

Biotransformácia

Dienogest sa úplne metabolizuje prostredníctvom známych dráh metabolizmu steroidov so vznikom endokrinologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Na základe *in vitro* a *in vivo* štúdií je CYP3A4 hlavným enzýmom zapojeným do metabolizmu dienogestu. Metabolity sa vylučujú veľmi rýchlo, takže v plazme je dominujúcou frakciou nezmenený dienogest.

Rýchlosť metabolického klirensu zo séra Cl/F je 64 ml/min.

Eliminácia

Sérové hladiny dienogestu klesajú v dvoch fázach. Terminálna fáza vylučovania je charakterizovaná polčasom približne 9-10 hodín. Dienogest sa vylučuje vo forme metabolitov, ktoré sa vylučujú močom a stolicou v pomere asi 3:1 po perorálnom podaní 0,1 mg/kg. Polčas vylúčenia metabolitov močom je 14 hodín.

Po perorálnom podaní sa približne 86 % podanej dávky eliminuje v priebehu 6 dní, väčšina tohto množstva sa vylúči v priebehu prvých 24 hodín, prevažne močom.

Rovnovážny stav

Hladiny SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňujú. Po každodennom podávaní sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,24 násobne, rovnovážny stav sa dosiahne asi po 4 dňoch liečby. Farmakokinetiku dienogestu po opakovanom podávaní dienogestu 2 mg tabliet možno predpovedať z farmakokinetiky po jednorazovej dávke.

Farmakokinetika v osobitných populáciách pacientov

Dienogest 2 mg tablety sa u jedincov s poruchou funkcie obličiek špecificky neštudoval.

Dienogest 2 mg tablety sa u jedincov s poruchou funkcie pečene neštudoval.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidné hormóny môžu podporovať rast niektorých hormón-dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob, predželatínovaný
mikrokryštatická celulóza
povidón K 25
krospovidón (typ A)
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

28, 84, 168 Zafrilla 2 mg tabliet je balených v zelených, tvrdých PVC//Al blistroch s kalendárom a v skladaných papierových škatuliach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0239/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023