

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zafrilla 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 62,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite, cu diametrul de 7 mm, marcate cu „G93” pe una dintre fețe și cu „RG” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul endometriozei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozajul Zafrilla este de un comprimat zilnic, fără nicio pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după cum este necesar. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerarea vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere.

Nu există experiență privind tratamentul cu Zafrilla pe o perioadă mai mare de 15 luni la pacientele cu endometrioză.

Tratamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual.

Orice contracepție hormonală trebuie oprită anterior inițierii tratamentului cu Zafrilla. Dacă este necesară contracepția, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu o metodă de barieră).

Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Eficacitatea Zafrilla poate fi scăzută în cazul în care se omit comprimate sau dacă apar vărsături și/sau diaree (dacă acestea apar în interval de 3-4 ore după administrarea comprimatului). Dacă s-au omis unul sau mai multe comprimate, femeia trebuie să ia numai un comprimat, imediat ce își aduce aminte, și apoi să continue

în ziua următoare la ora obișnuită. De asemenea, un comprimat neabsorbit datorită vărsăturilor sau diareei trebuie înlocuit cu un alt comprimat.

Copii și adolescente

Nu este indicată administrarea Zafrilla la copii și adolescente înainte de menarhă.

Siguranța și eficacitatea administrării comprimatelor cu dienogest 2 mg au fost investigate într-un studiu clinic necontrolat, desfășurat pe o perioadă de peste 12 luni, efectuat la 111 adolescente (cu vârsta cuprinsă între 12- <18 ani) cu endometrioză suspectată clinic sau confirmată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Vârstnice

Nu există nicio indicație relevantă privind utilizarea Zafrilla la paciente vârstnice.

Insuficiență hepatică

Zafrilla este contraindicat la paciente cu boală hepatică severă în prezent sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu există date care să sugereze necesitatea ajustării dozajului la pacientele cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Zafrilla nu trebuie utilizat în cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Zafrilla, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

- boală venoasă tromboembolică în prezent
- boală arterială sau cardiovasculară, în antecedente sau în prezent (de exemplu infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică)
- diabet zahar cu implicare vasculară
- boală hepatică severă în prezent sau în antecedente, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la valori normale
- tumori hepatice (benigne sau maligne) în prezent sau în antecedente
- tumori maligne dependente de hormonii sexuali, diagnosticate sau suspectate
- sângerări vaginale de etiologie necunoscută
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Deoarece Zafrilla este un medicament care conține numai progestogen, se poate presupune că atenționările și precauțiile speciale pentru utilizarea medicamentelor care conțin numai progestogen sunt, de asemenea, valabile pentru utilizarea Zafrilla, deși nu toate atenționările și precauțiile se bazează pe constatările respective în studiile clinice efectuate cu comprimate cu dienogest 2 mg.

Dacă vreunul din condițiile/factorii de risc menționați mai jos este prezent sau se agravează, trebuie efectuată o analiză a riscului individual în raport cu beneficiul înaintea începerii sau continuării tratamentului cu Zafrilla.

Hemoragii uterine grave

Hemoragiile uterine, de exemplu la femei cu adenomioză uterină sau cu leiomiom uterin, pot fi agravate prin utilizarea Zafrilla. Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zafrilla.

Modificări ale caracteristicilor sângerării

Majoritatea pacientelor cărora li se administrează comprimate cu dienogest 2 mg prezintă modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale (vezi pct. 4.8).

Tulburări circulatorii

Din studiile epidemiologice există puține dovezi privind o asociere între medicamentele care conțin numai progestogen și un risc crescut de apariție a infarctului miocardic sau tromboembolismului cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat mai degrabă de vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progestogen.

Deși nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, unele studii indică faptul că poate exista un risc ușor crescut de tromboembolism venos (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin numai progestogen. Factorii de risc general recunoscuți pentru tromboembolismul venos (TEV) includ antecedentele personale sau familiale (TEV la frați/surori sau la un părinte, la o vârstă relativ tânără), vârsta, obezitatea, imobilizarea prelungită, intervenții chirurgicale majore sau traumatisme majore. În cazul imobilizării pe termen lung se recomandă să se întrerupă utilizarea Zafrilla (în cazul unei intervenții chirurgicale programate cu cel puțin patru săptămâni înaintea intervenției) și să se reia tratamentul doar după două săptămâni de la remobilizarea completă.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în perioada puerperală.

Tratamentul trebuie oprit imediat dacă există simptome de evenimente trombotice arteriale sau venoase sau dacă există suspiciunea unor astfel de evenimente.

Tumori

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ ($RR=1,24$) de neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special cele care utilizează medicamente cu estrogen-progestogen. Riscul suplimentar dispare treptat în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Riscul de a avea un neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează medicamente care conțin numai progestogen este probabil de magnitudine similară celui asociat cu utilizarea COC. Cu toate acestea, în cazul medicamentelor care conțin numai progesteron, dovezile sunt bazate pe un număr mult mai mic de populații de utilizatoare și, prin urmare, sunt mai puțin concludente decât în cazul COC. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de risc crescut se poate datora unui diagnostic precoce al neoplasmului mamar la femeile care utilizează CO, efectelor biologice ale CO sau unei asocieri a ambelor cauze. Cazurile de neoplasm mamar diagnosticate la femeile care au utilizat CO tind să fie mai puțin avansate din punct de vedere clinic în comparație cu cazurile de cancer diagnosticate la femeile care nu au utilizat niciodată CO.

În cazuri rare, s-au raportat tumori hepatice benigne și, mult mai rar, tumori hepatice maligne la femei care utilizează substanțe hormonale de tipul celei conținute în Zafrilla. În cazuri izolate, aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. La femeile cărora li se administrează comprimate cu dienogest 2 mg, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial, atunci când apar dureri severe la nivelul etajului abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

Osteoporoză

Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO)

Utilizarea comprimatelor cu dienogest 2 mg la adolescente (cu vârsta cuprinsă între 12- <18 ani) pentru o durată de tratament de 12 luni a fost asociată cu o scădere a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4). Modificarea relativă medie a DMO de la momentul inițial până la terminarea tratamentului a fost de -1,2%, cu un interval cuprins între -6% și 5% (Î 95%: -1,70% și -0,78%, n=103).

Măsurarea periodică la 6 luni după terminarea tratamentului în subgrupul cu valori scăzute ale DMO a arătat o tendință de revenire. (Modificarea relativă medie a DMO față de momentul inițial: -2,3% la terminarea tratamentului și -0,6% la 6 luni după terminarea tratamentului, cu un interval cuprins între -9% și 6% (ÎI 95%: -1,2% și 0,06% (n=60).

Pierderea osoasă este o preocupare particulară în timpul adolescenței sau la maturitatea timpurie, care reprezintă o perioadă critică de acumulare osoasă. Nu este cunoscut dacă scăderea DMO la această categorie de pacienți va reduce densitatea osoasă de vârf și dacă va crește riscul ulterior de fracturi (vezi pct. 4.2 și 5.1).

La pacientele cu risc crescut de osteoporoză trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu înaintea inițierii administrării Zafrilla, deoarece valorile estrogenilor endogeni sunt scăzute moderat în timpul tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg (vezi pct. 5.1).

Este importantă administrarea adecvată de calciu și vitamină D, fie din dietă, fie din suplimente alimentare, pentru sănătatea osoasă la femeile de toate vârstele.

Alte afecțiuni

Pacientele cu depresie în antecedente trebuie monitorizate atent și administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă depresia se repetă până la forme grave.

În general, dienogest nu pare să afecteze tensiunea arterială la femeile normotensive. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării Zafrilla apare hipertensiune arterială semnificativă, confirmată din punct de vedere clinic, se recomandă întreruperea tratamentului cu Zafrilla și tratamentul hipertensiunii arteriale.

Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului, apărute inițial în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare a steroizilor sexuali necesită întreruperea tratamentului cu Zafrilla.

Dienogest poate avea un efect ușor asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză. Femeile cu diabet zaharat, în special cele cu antecedente de diabet zaharat gestațional, trebuie observate atent în timpul administrării Zafrilla.

Ocazional, poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau raze ultraviolete în timpul administrării Zafrilla.

Există o probabilitate mai mare de sarcini ectopice la femeile care utilizează în scop contraceptiv medicamente care conțin numai progestogen, în comparație cu femeile care utilizează contraceptive orale combinate. Prin urmare, la femeile cu antecedente de sarcină extrauterină sau cu afecțiuni ale trompelor uterine, utilizarea Zafrilla trebuie decisă numai după o evaluare atentă a beneficiilor în comparație cu riscurile.

În timpul utilizării Zafrilla pot apărea foliculi ovarieni persistenți (frecvent denumiți chisturi ovariene funcționale). Majoritatea acestor foliculi sunt asimptomatici, chiar dacă în unele cazuri se pot asocia cudereri pelvine.

Fiecare comprimat de Zafrilla conține lactoză monohidrat 62,80 mg. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Informațiile de prescriere pentru medicamentele administrate concomitent trebuie să fie consultate pentru a se identifica potențialele interacțiuni.

Efectul altor medicamente asupra Zafrilla

Progestogenii, incluzând dienogest, sunt metabolizați în principal de sistemul citocromului P450 3A4 (CY3A4), localizat atât la nivelul mucoasei intestinale, cât și în ficat. Prin urmare, inductorii sau inhibitorii CY3A4 pot afecta metabolizarea progestogenilor.

Un clearance crescut al hormonilor sexuali din cauza inducției enzimatice poate scădea efectul terapeutic al Zafrilla și poate provoca reacții adverse, de exemplu modificări ale profilului sângerei uterine.

Un clearance scăzut al hormonilor sexuali din cauza inhibiției enzimatice poate crește expunerea la dienogest și poate determina reacții adverse.

Substanțe care cresc clearance-ul hormonilor sexuali (eficacitate diminuată de inducția enzimatică), de exemplu: fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și posibil, de asemenea, oxcarbazepină, topiramat, felbamat, griseofulvină și preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Inducția enzimatică poate fi observată încă după primele zile de tratament. Inducția enzimatică maximă se observă, în general, în câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului, inducția enzimatică poate fi susținută pentru aproape 4 săptămâni.

Efectul inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4, a fost studiat la femei sănătoase în postmenopauză. Administrarea concomitentă a rifampicinei și a comprimatelor conținând estradiol valerat/dienogest a condus la o scădere semnificativă a concentrațiilor la starea de echilibru și a expunerii sistemice la dienogest și estradiol. Expunerea sistemică la dienogest și estradiol la starea de echilibru, măsurată prin ASC (0-24 ore) a fost scăzută cu 83% și, respectiv, cu 44%.

Substanțe cu efect variabil asupra clearance-ului hormonilor sexuali

Atunci când se administrează concomitent cu hormoni sexuali, multe combinații ale inhibitorilor proteazei HIV sau inhibitorilor non-nucleozidici ai revers transcriptazei, incluzând combinațiile cu inhibitori ai HCV pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale progestativelor. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant din punct de vedere clinic în unele cazuri.

Substanțe care scad clearance-ul hormonilor sexuali (inductori enzimatici)

Dienogest este un substrat pentru citocromul P450 (CYP) 3A4.

Relevanța clinică a eventualelor interacțiuni cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice de dienogest.

Administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor enzimatic puternic al CYP3A4, a dus la o creștere de 2,9 ori a ASC (0-24 h) a dienogest la starea de echilibru. Administrarea concomitentă cu eritromicina, un inhibitor moderat, a crescut de 1,6 ori ASC (0-24 h) a dienogest la starea de echilibru.

Efectele Zafrilla asupra altor medicamente

Pe baza studiilor de inhibiție *in vitro*, este improbabilă o interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între dienogest și metabolizarea altor medicamente, mediată de sistemul enzimatic al citocromului P450.

Interacțiuni cu alimentele

O masă standard cu cantități crescute de lipide nu afectează biodisponibilitatea Zafrilla.

Analize de laborator

Utilizarea progestogenilor poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, glandei tiroide, glandei suprarenale și rinichiului, concentrațiile plasmatice

ale proteinelor (proteine transportoare, de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice), parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dienogestului la femeile gravide sunt limitate.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Zafrilla nu trebuie administrat la gravide, deoarece tratamentul endometriozei în timpul sarcinii nu este necesar.

Alăptarea

Nu se recomandă tratamentul cu Zafrilla în timpul alăptării.

Nu se cunoaște dacă dienogest se excretă în laptele uman. Datele provenite de la animale au arătat excreția dienogestului în lapte la șobolan.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie abținerea de la tratamentul cu Zafrilla, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pe baza datelor disponibile, ovulația este inhibată la majoritatea pacientelor în timpul tratamentului cu Zafrilla. Cu toate acestea, Zafrilla nu este un contraceptiv.

Dacă este necesară contracepția, trebuie utilizată o metodă contraceptivă nehormonală (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor disponibile, ciclul menstrual revine la normal într-un interval de 2 luni de la întreruperea tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la femeile care utilizează medicamente care conțin dienogest.

4.8 Reacții adverse

Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA.

Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de aceasta.

Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începutul tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt pătare, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la femeile care au utilizat comprimate cu dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg sunt cefalee (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%).

În plus, majoritatea pacientelor cărora li s-a administrat comprimate cu dienogest 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, utilizând jurnalele pacientelor și au fost analizate utilizând metoda OMS privind

perioada de referință de 90 zile. În timpul primelor 90 zile de tratament cu comprimate cu dienogest 2 mg s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerări frecvente (13,4%), sângerări neregulate (35,2%), sângerări prelungite (38,3%), sângerări normale, adică niciuna dintre categoriile anterioare (19,7%). În timpul celei de-a patra perioade de referință s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerări rare (24,2%), sângerări frecvente (2,7%), sângerări neregulate (21,5%), sângerări prelungite (4,0%), sângerări normale, adică niciuna dintre categoriile anterioare (22,8%). Modificările caracteristicilor sângerărilor menstruale au fost numai ocazional raportate ca evenimente adverse de către paciente (vezi tabelul privind evenimentele adverse).

Frecvențele reacțiilor adverse la medicament (RAM) conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (MedDRA ASO), raportate în cazul administrării de comprimate cu dienogest 2 mg sunt rezumate în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Frecvențele se bazează pe date extrase din patru studii clinice, care au inclus 332 paciente (100%):

Tabelul 1, Tabelul reacțiilor adverse, studii clinice de fază III, N=332

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	creștere ponderală	scădere ponderală apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	stare depresivă tulburări de somn nervozitate pierdere a libido-ului dispoziție alterată	anxietate depresie modificări ale dispoziției
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee migrenă	dezechilibrul sistemului nervos autonom tulburări ale atenției
Tulburări oculare		xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus
Tulburări cardiace		tulburări nespecifice ale sistemului circulator palpitații
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee
Tulburări gastro-intestinale	greață durere abdominală flatulență distensie abdominală vărsături	diaree constipație disconfort abdominal inflamații gastrointestinale gingivită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	acnee alopecie	piele uscată hiperhidroză prurit hirsutism onicoclazie mătreață

		dermatită creștere anormală a părului reacții de fotosensibilitate tulburări de pigmentare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	durere lombară	durere osoasă spasme musculare durere la nivelul extremităților senzație de greutate la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		infecție de tract urinar
Tulburări ale aparatului genital și sânului	disconfort mamar chist ovarian bufeuri sângerări uterine sau vaginale, incluzând pătare	candidoză vaginală senzație de uscăciune vulvovaginală secreții genitale durere pelvină vulvovaginită atrofică formațiune mamară boală fibrochistică mamară indurație mamară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	stare de astenie iritabilitate	edem

Scăderea densității minerale osoase

În cadrul unui studiu clinic, necontrolat, care a inclus 111 adolescente (cu vârsta cuprinsă între 12- <18 ani) la care s-au administrat comprimate cu dienogest 2 mg, la 103 dintre acestea s-a măsurat DMO. Aproximativ 72% dintre aceste participante la studiu au prezentat o scădere a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4) după 12 luni de utilizare (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Studiile de toxicitate acută efectuate cu dienogest nu au indicat un risc de reacții adverse acute în cazul aportului inadecvat de doze terapeutice zilnice repetate. Nu există antidot specific. Un aport zilnic de dienogest 20-30 mg (de 10 până la 15 ori mai mare decât doza zilnică de Zafrilla) pe o perioadă de 24 săptămâni de utilizare a fost foarte bine tolerat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, progestogeni, codul ATC: G03DB08

Dienogest este un derivat de nortestosteron fără acțiune androgenică, ci mai degrabă cu activitate antiandrogenică de aproximativ o treime din cea a acetatului de ciproteronă. Dienogest se leagă de receptorul progesteronic de la nivelul uterului, având numai 10% din afinitatea relativă a progesteronului. În ciuda afinității sale mici pentru receptorul progesteronic, dienogest are un efect progestogen puternic *in vivo*. Dienogest nu are acțiune androgenică, mineralocorticoidă sau glucocorticoidă semnificativă *in vivo*.

În endometrioză, dienogest acționează scăzând producția endogenă de estradiol și, prin urmare, suprimă efectele trofice ale estradiolului, atât asupra endometrului eutopic, cât și a celui ectopic. Când se administrează în mod continuu, dienogest creează un mediu endocrin hipoestrogenic și hipergestagenic, provocând modificarea inițială deciduală a țesutului endometrial, urmată de atrofia leziunilor endometrice.

Date cu privire la eficacitate

Superioritatea comprimatelor cu dienogest 2 mg comparativ cu placebo a fost demonstrată în cadrul unui studiu cu durata de 3 luni, care a inclus 198 paciente cu endometrioză. Durerea pelvină asociată cu endometrioză a fost măsurată pe o scală analogă vizuală (0-100 mm). După 3 luni de tratament cu comprimate cu dienogest 2 mg s-au demonstrat o diferență semnificativă statistic comparativ cu placebo (delta = 12,3 mm; ÎI 95%: 6,4-18,1; $p < 0,0001$) și o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a durerii, în comparație cu valoarea inițială (scădere medie = 27,4 mm \pm 22,9).

După 3 luni de tratament, scăderea cu 50% sau mai mult a durerii pelvine asociată cu endometrioză, fără o creștere relevantă a medicației analgezice administrată concomitent, a fost obținută la 37,3% din pacientele sub tratament cu comprimate cu dienogest 2 mg (placebo: 19,8%); scăderea cu 75% sau mai mult a durerii pelvine asociată cu endometrioză, fără o creștere relevantă a medicației analgezice administrată concomitent, a fost obținută la 18,6% din pacientele sub tratament cu comprimate cu dienogest 2 mg (placebo: 7,3%).

Un studiu deschis, de extensie la studiul controlat cu placebo a sugerat o ameliorare continuă a durerii pelvine asociată cu endometrioză pentru o durată de tratament de până la 15 luni.

Rezultatele controlate cu placebo au fost confirmate de rezultatele obținute într-un studiu de 6 luni, controlat activ, în comparație cu un agonist GnRh, care a inclus 252 paciente cu endometrioză.

Trei studii incluzând un număr total de 252 paciente cărora li s-a administrat o doză zilnică de dienogest 2 mg au demonstrat o scădere substanțială a leziunilor specifice endometriozei, după 6 luni de tratament.

Într-un studiu mic (n=8 pe grupă de doză), s-a demonstrat că o doză zilnică de dienogest 1 mg induce o stare anovulatorie după 1 lună de tratament. Nu s-a testat eficacitatea contraceptivă a comprimatelor cu dienogest 2 mg în studii mai mari.

Date cu privire la siguranță

Concentrațiile endogene de estrogeni sunt suprimate moderat în timpul tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg.

În prezent, nu sunt disponibile date pe termen lung cu privire la DMO (densitatea minerală osoasă) și riscul fracturilor la persoanele cărora li se administrează comprimate cu dienogest 2 mg. DMO a fost evaluată la 21 paciente adulte înainte și după 6 luni de tratament cu comprimate cu dienogest 2 mg și nu s-a remarcat o reducere a valorii medii a DMO. La 29 paciente cărora li s-a administrat leuprorelină acetat (AL) s-a observat o reducere medie de 4,04% \pm 4,84% după aceeași perioadă (delta între grupuri = 4,29%; ÎI 95%: 1,93-6,66; $p < 0,0003$).

Nu s-au observat modificări semnificative ale valorilor medii ale parametrilor standard de laborator (incluzând parametrii hematologici, chimici, enzime hepatice, lipide și HbA1C) în timpul tratamentului cu comprimate cu dienogest 2 mg cu durată de până la 15 luni (n=168).

Siguranța la adolescente

Siguranța comprimatelor cu dienogest 2 mg referitor la DMO a fost investigată într-un studiu clinic necontrolat, desfășurat pe o perioadă de peste 12 luni, la 111 adolescente (cu vârsta cuprinsă între 12- <18 ani) cu endometrioză suspectată clinic sau confirmată. Schimbarea medie relativă a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (L2-L4), din momentul inițial, la 103 paciente la care s-a efectuat măsurarea DMO a fost de -1,2%. În cadrul unei subgrupe a pacientelor cu DMO scăzut, s-a efectuat o măsurătoare ulterioară a DMO la 6 luni după terminarea tratamentului, arătând o creștere a DMO de -0,6%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Dienogest administrat pe cale orală se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrațiile serice maxime de 47 ng/ml sunt atinse după aproximativ 1,5 ore de la administrarea unei singure doze. Biodisponibilitatea este de aproximativ 91%. Farmacocinetica dienogestului este proporțională cu doza în intervalul de dozaj de 1-8 mg.

Distribuție

Dienogest este legat de albumina serică și nu se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) sau de globulina de legare a corticosteroizilor (CBG). 10% din concentrația serică totală a medicamentului este prezentă sub formă de steroid liber, 90% este legată nespecific de albumină. Volumul aparent de distribuție (Vd/F) al dienogestului este de 40 l.

Metabolizare

Dienogest este metabolizat complet pe căile cunoscute ale metabolismului steroicid, cu formarea unor metaboliți în mare parte inactivi din punct de vedere endocrinologic. Pe baza studiilor efectuate *in vitro* și *in vivo*, CYP3A4 este enzima implicată în principal în metabolizarea dienogestului. Metaboliții sunt eliminați foarte rapid și, în consecință, dienogest nemodificat reprezintă fracțiunea dominantă în plasmă. Rata clearance-ului metabolic din ser Cl/F este de 64 ml/minut.

Eliminare

Concentrațiile serice ale dienogestului scad bifazic. Faza terminală se caracterizează printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 9-10 ore. Dienogest se excretă sub formă de metaboliți, care sunt excretați cu un raport urină : materii fecale de aproximativ 3:1 după administrarea orală a 0,1 mg/kg. Timpul de înjumătățire al metaboliților urinari este de 14 ore.

În urma administrării orale, aproximativ 86% din doza administrată este eliminată într-un interval de 6 zile; cea mai mare parte a acestei cantități se elimină în primele 24 ore, în principal prin urină.

Condiții la starea de echilibru

Farmacocinetica dienogest nu este influențată de concentrațiile SHBG. În urma administrării zilnice, concentrațiile serice de medicament cresc de aproximativ 1,24 ori, atingând starea de echilibru după 4 zile de tratament. Farmacocinetica dienogestului după administrarea repetată a comprimatelor cu dienogest 2 mg poate fi prevăzută pe baza farmacocineticii dozei unice.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Nu a fost studiată în mod specific administrarea comprimatelor cu dienogest 2 mg la subiecți cu insuficiență renală.

Nu a fost studiată administrarea comprimatelor cu dienogest 2 mg la subiecți cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, trebuie să se țină cont de faptul că steroizii sexuali pot contribui la dezvoltarea anumitor tumori și țesuturi dependente de hormoni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Povidonă K-25
Crospovidonă (Tip A)
Talc
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 28, 84 sau 168 comprimate ambalate în blistere verzi, dure, din PVC/Al.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11486/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020