

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tubanis 2 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dienogestum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 54,3 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Jedna tableta obsahuje 0,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „2“ na jedné straně o přibližném průměru 6,1 mm a tloušťce 2,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba endometriózy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání:

Perorální podání.

Dávkování:

Dávkování přípravku Tubanis je jedna tableta denně bez přerušení, užívaná nejlépe ve stejnou denní dobu, v případě potřeby se zapíjí vodou. Tabletou lze užít s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se musí užívat nepřetržitě bez ohledu na vaginální krvácení. Po spotřebování jednoho balení se bez přerušení pokračuje dalším balením.

S léčbou delší než 15 měsíců u pacientek s endometriózou přípravkem Tubanis nejsou zkušenosti.

Léčbu je možné zahájit v kterýkoli den menstruačního cyklu.

Před zahájením užívání přípravku Tubanis je nutno ukončit užívání hormonální antikoncepce. Pokud je antikoncepce požadována, musí být použity nehormonální metody (například bariérová metoda).

#### Postup při vynechání tablet:

V případě vynechání tablet přípravku Tubanis, zvracení a/nebo průjmu (nastane-li v době během 3-4 hodin po užití tablety) se jeho účinnost může snížit. V případě vynechání jedné nebo více tablet má žena užít pouze jednu tabletu, a to jakmile si vzpomene, a poté má pokračovat v užívání další den v obvyklou dobu. Tableta, která se z důvodu zvracení nebo průjmu nevstřebala, se má nahradit jednou tabletou.

#### Další informace platné pro zvláštní pacientky

##### Pediatrická populace:

Přípravek Tubanis není indikován u dívek před první menstruací. Bezpečnost a účinnost přípravku Tubanis byly hodnoceny u dospívajících (v nekontrolované klinické studii po dobu 12 měsíců u 111 dospívajících dívek (12 až <18 let)) s klinickým podezřením na endometriózu nebo s již potvrzenou endometriózou (viz body 4.4 a 5.1).

##### Starší pacienti

K podávání přípravku Tubanis u starších pacientů není žádná relevantní indikace.

##### Pacienti s poruchou funkce jater:

Přípravek Tubanis je u pacientek se stávajícím nebo v minulosti prodělaným závažným onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Údaje naznačující potřebu úpravy dávkování u pacientek s poruchou funkce ledvin neexistují.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Tubanis se nesmí užívat při výskytu některého z níže uvedených stavů, které jsou částečně odvozeny z informací získaných s jinými přípravky obsahujícími pouze gestagen. Pokud se některý stav objeví během užívání přípravku Tubanis, léčba musí být okamžitě přerušena.

- aktivní venózní tromboembolická choroba
- arteriální a kardiovaskulární onemocnění, prodělané nebo stávající (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční)
- diabetes mellitus s cévním postižením
- výskyt nebo anamnéza závažného onemocnění jater, dokud se hodnoty funkce jater nevrátí do normálních hodnot
- výskyt nebo anamnéza tumorů jater (benigních nebo maligních)
- prokázané nebo suspektní malignity dependentní na pohlavních hormonech
- nedagnostikované vaginální krvácení
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Jelikož je Tubanis přípravek obsahující pouze gestagen, lze předpokládat, že zvláštní upozornění a opatření pro použití gestagenních přípravků jsou rovněž platná pro užívání přípravku Tubanis, ačkoli ne všechna upozornění a opatření jsou podložena odpovídajícími nálezy z klinických studií s dienogestem. Jestliže se vyskytne nebo zhorší některý z níže jmenovaných stavů/rizikových faktorů, musí se před zahájením nebo pokračováním v léčbě s přípravkem Tubanis provést individuální analýza rizik a přínosů.

- Závažné děložní krvácení

Děložní krvácení, například u žen majících děložní adenomyomatózu nebo děložní leiomyomy, může být při užívání přípravku Tubanis zesíleno. Jestliže je krvácení závažné a přetrvává po delší dobu, může vést ke vzniku anémie (v některých případech závažné). V případě vzniku anémie je nutno zvážit přerušování léčby přípravkem Tubanis.

- Změny menstruačního krvácení

Většina pacientek léčených přípravkem Tubanis zaznamená změny ve svém menstruačním krvácení (viz bod 4.8).

- Oběhové poruchy

V epidemiologických studiích není mnoho důkazů o souvislosti mezi užíváním gestagenních přípravků a zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo mozkových tromboembolických příhod. Riziko kardiovaskulárních a mozkových příhod spíše souvisí se zvyšujícím se věkem, hypertenzí a kouřením. U žen s hypertenzí se může riziko cévní mozkové příhody užíváním přípravků obsahujících pouze gestagen mírně zvýšit.

Ačkoli nejde o statisticky významné údaje, některé studie naznačují, že existuje souvislost mezi mírně zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) a užíváním přípravků obsahujících pouze gestagen. Obecně známé rizikové faktory venózního tromboembolismu (VTE) zahrnují pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézu (VTE u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku), věk, obezitu, dlouhodobou imobilizaci, velký chirurgický výkon nebo vážný úraz. V případě dlouhodobé imobilizace se doporučuje léčbu přípravkem Tubanis přerušit (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci.

Se zvýšeným rizikem tromboembolismu je také třeba počítat v puerperálním období.

Léčbu je třeba okamžitě ukončit, vyskytnou-li se symptomy nebo podezření na arteriální nebo venózní trombotickou příhodu.

- Tumory

Metaanalýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ( $RR = 1,24$ ) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají perorální kontraceptiva, zejména pak u těch, které užívají estrogen-gestagenní přípravky. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv je ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu malé. Riziko vzniku karcinomu prsu diagnostikované u uživatelů pouze gestagenních přípravků je pravděpodobně podobné riziku spojovanému s užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv. U čistě gestagenních přípravků je však důkaz založen na mnohem menší populaci uživatelů, a je tedy méně přesvědčivý než u kombinovaných perorálních kontraceptiv. Tyto studie důkaz o příčinném vztahu nepřinášejí. Zjištěný trend zvýšení rizika může být způsoben časnější diagnostikou karcinomu u uživatelů perorální kontraceptiva, biologickými účinky perorálního kontraceptiva či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u uživatelů perorálních kontraceptiv bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které perorální kontraceptiva nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů hormonálních látek, jako je látka obsažená v přípravku Tubanis, diagnostikovány benigní, a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbříšku,

zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající přípravek Tubanis, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost tumoru jater.

- Osteoporóza

Změny kostní minerální denzity (BMD)

Používání dienogestu u dospívajících (12 až <18 let) po dobu 12 měsíců bylo spojeno s poklesem kostní minerální denzity (BMD) v bederní páteři (L2 - L4). Průměrná hodnota relativní změny základní hodnoty BMD na konci léčby byla -1,2 % s rozmezím mezi

-6 a 5 % (95% interval spolehlivosti: -1,70 % a -0,78 %, n=103). Opakované měření po 6 měsících od ukončení léčby ve skupině se sníženou BMD ukázalo tendenci k uzdravení. (Průměrná hodnota relativní změny základní hodnoty: -2,3% na konci léčby a -0,6% 6 měsíců po ukončení léčby s rozmezím mezi -9% a 6% (95% interval spolehlivosti: -1,20% a 0,06, n=60).

Ztrátu BMD je zvláště nutno sledovat v období dospívání a časné dospělosti, což je kritické období růstu kostí. Není známo, zda pokles BMD v této populaci bude v pozdějším životě redukovat nejvyšší kostní hmotu a zvyšovat riziko fraktur (viz body 4.2 a 5.1).

U pacientek se zvýšeným rizikem osteoporózy se musí před zahájením léčby přípravkem Tubanis provést pečlivé zhodnocení přínosů a rizik, jelikož hodnoty endogenního estrogenu jsou během léčby přípravkem Tubanis středně snížené (viz bod 5.1).

Pro zdravé kosti žen každého věku je důležitý přiměřený příjem kalcia a vitamínu D ze stravy nebo z doplňků stravy.

- Jiná onemocnění

Pacientky, které mají v anamnéze depresi, musí být pečlivě sledovány, a v případě, že se deprese objeví v závažném stupni, má být léčba přerušena.

Dienogest krevní tlak u žen s normálním tlakem obvykle neovlivňuje. Jestliže se však během léčby přípravkem Tubanis vyvine trvalá, klinicky významná hypertenze, doporučuje se užívání Tubanis přerušit a hypertenzi léčit.

Rekurence cholestatického ikteru a/nebo svědění, které se poprvé objevily v těhotenství nebo při dřívějším užívání pohlavních steroidů, vyžaduje přerušeni léčby přípravkem Tubanis.

Dienogest může mít mírný vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukózovou toleranci. Diabetičky, zejména ženy s těhotenským diabetem mellitem v anamnéze, musí být po dobu užívání přípravku Tubanis pečlivě sledovány.

Občas se může vyskytnout chloasma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu se mají během užívání přípravku Tubanis vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

U těhotenství, která se vyskytnou u uživatelék monokomponentních gestagenních přípravků užívaných jako kontracepce, je v porovnání s těhotenstvími uživatelék kombinovaných perorálních kontraceptiv vyšší pravděpodobnost, že budou extrauterinní. U žen s extrauterinním těhotenstvím nebo s poruchou funkce vejcovodu v anamnéze je třeba rozhodnutí o užívání Tubanis učinit až po pečlivém zvážení přínosů oproti možným rizikům.

Během užívání přípravku Tubanis se mohou vyskytnout perzistentní ovariální folikuly (často nazývané jako funkční ovariální cysty). Většina těchto folikulů je asymptomatická, některé však mohou být doprovázeny bolestmi v pánevní oblasti.

- Laktosa

Jedna tableta přípravku Tubanis obsahuje 54,3 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy). Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

- Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená „že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: k identifikaci možných interakcí je nutno se seznámit se souhrny údajů o přípravku souběžně podávaných přípravků.

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Tubanis

Gestageny, včetně dienogestu, jsou metabolizovány převážně systémem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) nacházejícího se ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Proto mohou induktory nebo inhibitory CYP3A4 ovlivnit metabolismus gestagenů.

Zvýšená clearance pohlavních hormonů způsobená indukcí enzymu může snižovat léčivý účinek přípravku Tubanis a může mít za následek nepříznivé účinky, např. změny v děložním krvácení.

Snížená clearance pohlavních hormonů způsobená inhibicí enzymu může zvyšovat expozici dienogestu, což může vést k nežádoucím účinkům.

- Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snížená účinnost enzymovou indukcí), např.: fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby takovým lékem může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Vliv rifampicinu, což je induktor CYP 3A4, byl studován u zdravých žen po menopauze. Současné podávání rifampicinu a estradiol-valerátu/dienogestu v tabletách vedlo k výraznému poklesu koncentrace v ustáleném stavu a systémové expozice dienogestu a estradiolu. Systémová expozice dienogestu a estradiolu v rovnovážném stavu měřená hodnotami  $AUC_{0-24\text{ h}}$  byla snížena na 83, resp. 44 %.

- Látky s různými účinky na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání s pohlavními hormony mohou mnohé kombinace inhibitorů proteázy HIV a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvyšovat nebo snižovat plasmatickou koncentraci gestagenu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

- Látky snižující clearance pohlavních hormonů (enzymové inhibitory)

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Klinická relevance potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může plasmatické koncentrace dienogestu zvýšit.

Současné podávání se silným inhibítozem CYP3A4 ketokonazolem mělo za následek 2,9krát zvýšenou AUC<sub>0-24 h</sub> dienogestu v rovnovážném stavu. Současné podávání se středně silným inhibítozem CYP3A4 erythromycinem zvýšilo AUC<sub>0-24 h</sub> dienogestu v rovnovážném stavu 1,6krát.

- Vliv přípravku Tubanis na jiné léčivé přípravky

Na základě výsledků studií inhibice *in vitro* lze konstatovat, že klinicky významná interakce dienogestu s enzymy cytochromu P450 zprostředkovávajícími metabolizaci jiných léčivých přípravků je nepravděpodobná.

- Interakce s jídlem

Standardizované jídlo s vysokým obsahem tuků biologickou dostupnost přípravku Tubanis neovlivňovalo.

- Laboratorní testy

Užívání gestagenů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (nosičů) (např. transkortinu (corticosteroid binding globulin - CBG) a lipidových/lipoproteinových frakcí), parametrů metabolismu cukrů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání dienogestu těhotným ženám jsou omezené.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Tubanis nesmí být podáván těhotným ženám, jelikož během těhotenství není nutno endometriízu léčit.

##### Kojení

Léčba přípravkem Tubanis se během kojení nedoporučuje.

Není známo, zda se dienogest vylučuje do mateřského mléka. Údaje u zvířat prokázaly, že se dienogest vylučuje do mléka u potkanů.

Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo upustit od léčby přípravkem Tubanis, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

##### Fertilita

Z dostupných údajů je zřejmé, že ovulace je během léčby přípravkem Tubanis u většiny pacientek potlačena. Přípravek Tubanis však není kontraceptivum.

Jestliže je antikoncepce vyžadována, musí se zvolit některá z nehormonálních metod (viz bod 4.2).

Jak ukazují dostupné údaje, menstruační cyklus se navrátí k normálu během 2 měsíců po ukončení léčby přípravkem Tubanis.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Tubanis nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je častější během prvních měsíců po zahájení léčby přípravkem Tubanis a s pokračující léčbou klesá. Může dojít ke změnám děložního krvácení, jako jsou špinění, nepravidelné krvácení nebo amenorea. U uživatelů přípravku Tubanis byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě přípravkem Tubanis jsou bolesti hlavy (9,0 %), diskomfort v oblasti prsů (5,4 %), depresivní nálada (5,1 %) a akné (5,1 %).

Většina pacientek léčených přípravkem Tubanis dále zaznamenala změny v menstruačním krvácení. Změny menstruačního krvácení byly systematicky vyhodnocovány na základě deníků pacientek a byly analyzovány pomocí metody WHO referenční periody 90 dnů. Během prvních 90 dnů léčby dieníogestem v dávce 2 mg byly pozorovány následující změny v krvácení (n=290; 100 %): amenorea (1,7 %), málo časté krvácení (27,2 %), časté krvácení (13,4 %), nepravidelné krvácení (35,2 %), prodloužené krvácení (38,3 %), normální krvácení, tj. žádná z předcházejících kategorií (19,7 %). Během čtvrté referenční periody byly pozorovány následující změny v krvácení (n=149; 100 %): amenorea (28,2 %), málo časté krvácení (24,2 %), časté krvácení (2,7 %), nepravidelné krvácení (21,5 %), prodloužené krvácení (4,0 %), normální krvácení, tj. žádná z předcházejících kategorií (22,8 %). Změny v menstruačním krvácení byly pacientkami hlášeny jako nežádoucí účinky (viz tabulka nežádoucích účinků) pouze příležitostně.

Frekvence nežádoucích účinků dle tříd orgánových systémů MedDRA hlášených u přípravku Tubanis jsou shrnuty v tabulce uvedené dále. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence. Frekvence jsou definovány jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Tyto frekvence vycházejí ze sdružených údajů ze čtyř klinických studií zahrnujících 332 pacientek (100 %).

**Tabulka 1 Tabulka nežádoucích účinků, klinická hodnocení fáze III, N = 332**

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie
Poruchy metabolismu a výživy	zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti zvýšení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada poruchy spánku nervozita ztráta libida změna nálady	úzkost deprese změny nálady
Poruchy nervového systému	bolest hlavy migréna	Nestabilita autonomního nervového systému poruchy pozornosti
Poruchy oka		suché oči
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus
Srdeční poruchy		nespecifická porucha oběhového systému palpitace
Cévní poruchy		hypotenze

<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		dyspnoe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea bolest břicha flatulence abdominální distenze zvracení	průjem zácpa abdominální diskomfort zánět GIT gingivitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	akné alopecie	suchá kůže hyperhidróza svědění hirsutismus onychoklaze lupy dermatitida abnormální růst ochlupení fotosenzitivní reakce porucha pigmentace
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	bolest v zádech	bolest kostí svalové spasmy bolesi v končetinách pocit tíhy končetin
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		infekce močových cest
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	diskomfort v oblasti prsů ovariální cysta návaly horka děložní/vaginální krvácení včetně špinění	vaginální kandidóza suchost vulvy a vagíny výtok z genitálií bolest v pánevní oblasti atrofická vulvovaginitida rezistence v prsu fibrocystóza prsu indurace v prsu
<b>Celkové poruchy a reakce v místě podání</b>	astenické stavy podrážděnost	edém

#### **Pokles minerální denzity kostí**

V nekontrolované klinické studii se 111 dospívajícími dívkami (12 až <18 let), které byly léčeny dienogestem, bylo u 103 z nich provedeno měření minerální kostní denzity. Přibližně u 72 % těchto účastnic studie se po 12 měsících užívání objevil pokles BMD bederní páteře (L2 –L4) (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Studie akutní toxicity prováděné s dienogestem žádné riziko akutních nežádoucích účinků v případě neúmyslného příjmu vícenásobné denní terapeutické dávky nenaznačují. Specifické antidotum neexistuje. Denní příjem 20 až 30 mg dienogestu (10 až 15krát vyšší dávka než je obsažena v přípravku Tubanis) po dobu 24 týdnů užívání byl velmi dobře snášen.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestiny;  
ATC kód: G03DB08

Dienogest je derivát nortestosteronu, který nemá androgenní, ale spíše antiandrogenní aktivitu, která je asi třetinová ve srovnání s antiandrogenní aktivitou cyproteron-acetátu. Dienogest se váže na progesteronové receptory v lidské děloze pouze s 10% afinitou progesteronu. Navzdory své nízké afinitě k progesteronovému receptoru má dienogest *in vivo* silný gestagenní účinek. Dienogest nemá *in vivo* žádné signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Dienogest působí na endometriózu snížením endogenní produkce estradiolu, a tím potlačuje trofický účinek estradiolu jak v eutopickém, tak ektopickém endometriu. Pokud se užívá nepřetržitě, vede dienogest k hypoestrogennímu, hypergestagennímu endokrinnímu prostředí, které způsobuje počáteční decidualizaci endometriální tkáně následovanou atrofií endometriotických lézí.

#### Údaje o účinnosti:

Vyšší účinnost dienogestu oproti placebo byla prokázána v 3měsíční studii zahrnující 198 pacientek s endometriózou. Bolesti v oblasti pánve spojené s endometriózou byly hodnoceny pomocí vizuální analogové stupnice (0-100 mm). Po 3 měsících léčby dienogestem byl oproti placebo prokázán statisticky významný rozdíl ( $\Delta = 12,3$  mm; 95% interval spolehlivosti: 6,4 - 18,1;  $p < 0,0001$ ) a klinicky významné snížení bolestí v porovnání s počáteční hodnotou (průměrná hodnota snížení = 27,4 mm  $\pm$  22,9).

Po 3 měsících léčby bylo dosaženo snížení bolestí v oblasti pánve spojených s endometriózou o 50 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané analgetické medikace u 37,3 % pacientek užívajících dienogest (placebo: 19,8 %); snížení bolestí v oblasti pánve spojených s endometriózou o 75 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané analgetické medikace u 18,6 % pacientek užívajících dienogest (placebo: 7,3 %).

Otevřená prodloužená studie k této placebem kontrolované studii naznačila pokračující zlepšení bolestí v oblasti pánve spojených s endometriózou po dobu léčby v trvání až 15 měsíců.

Výsledky kontrolované placebem byly podpořeny výsledky, které byly získány v 6měsíční aktivním komparátorem kontrolované studii oproti agonistům GnRH, která zahrnovala 252 pacientek s endometriózou.

Tři studie zahrnující celkem 252 pacientek užívajících denní dávku 2 mg dienogestu prokázaly po 6 měsících léčby podstatné snížení endometriotických lézí.

V malé studii (n=8 na jednu skupinu s různou dávkou) bylo prokázáno, že denní dávka 1 mg dienogestu po 1 měsíci léčby indukuje anovulační stav. Dienogest nebyl ve větších studiích na antikoncepční účinnost testován.

#### Údaje o bezpečnosti:

Hladiny endogenního estrogenu jsou během léčby přípravkem Tubanis středně potlačeny.

V současnosti nejsou dlouhodobé údaje o hodnotách minerální denzity kostí a nebezpečí fraktur u pacientek užívajících dienogest v dávce 2 mg k dispozici. Hodnota minerální denzity kostí byla hodnocena u 21 dospělých pacientek před a po 6 měsících léčby dienogestem, přičemž snížení průměrné hodnoty minerální denzity kostí nebylo zjištěno. U 29 pacientek léčených leuprorelin-acetátem (LA) byla za stejné období zaznamenána průměrná redukce o 4,04 % ± 4,84 % ( $\Delta$  mezi skupinami = 4,29 %; 95% interval spolehlivosti: 1,93 - 6,66;  $p < 0,0003$ ).

Během léčby dienogestem po dobu až 15 měsíců ( $n=168$ ) nebyly pozorovány žádné významné změny průměrných hodnot standardních laboratorních parametrů (včetně hematologického a biochemického vyšetření krve, vyšetření hladin jaterních enzymů, lipidů a HbA1C).

### Bezpečnost u dospívajících

Bezpečnost dienogestu s ohledem na kostní minerální denzitu byla hodnocena v nekontrolované klinické studii trvající 12 měsíců u 111 dospívajících pacientek (12 až <18 let) s klinickým podezřením na endometriózu nebo s potvrzeným onemocněním. Průměrná hodnota relativní změny od výchozí hodnoty minerální denzity kostí bederní páteře (L2 – L4) u 103 pacientek s provedeným měřením minerální denzity kostí byla -1,2 %. U pacientek se snížením minerální denzity kostí bylo provedeno následné měření 6 měsíců po ukončení léčby a ukázalo nárůst minerální denzity kostí na -0,6 %.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

- Absorpce

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 47 ng/ml se po jednorázovém podání dosáhne přibližně za 1,5 hodiny. Biologická dostupnost je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu je v rozmezí dávek 1 až 8 mg závislá na dávce.

- Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) ani na transkortin (CBG). Deset procent celkové sérové koncentrace léčiva je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin.

Zdánlivý distribuční objem ( $V_d/F$ ) dienogestu je 40 l.

- Biotransformace

Dienogest se kompletně metabolizuje známými cestami metabolismu steroidů za vzniku většinou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií je hlavním enzymem zapojeným do metabolizace dienogestu CYP3A4. Metabolity se vylučují velmi rychle, takže v plasmě je dominující frakcí nezměněný dienogest.

Metabolická clearance ze séra  $Cl/F$  je 64 ml/min.

- Eliminace

Sérové hladiny dienogestu se snižují ve dvou fázích. Konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 9 až 10 hodin. Dienogest se po perorálním podání v dávce 0,1 mg/kg vylučuje ve formě metabolitů, které jsou vylučovány močí a stolicí v poměru 3:1. Poločas exkrece metabolitů močí je asi 14 hodin. Po perorálním podání je 86 % dávky eliminováno během 6 dní, větší část z tohoto množství během 24 hodin, většinou močí.

- Podmínky ustáleného stavu

Farmakokinetika dienogestu není hladinami SHBG ovlivněna. Po denní podávání se sérové hladiny léčiva zvýší asi 1,24krát, přičemž ustáleného stavu se dosáhne po 4 dnech léčby. Farmakokinetiku dienogestu po opakovaném podání dienogestu lze z farmakokinetiky jednorázové dávky predikovat.

- Farmakokinetika u zvláštních populací

U subjektů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika dienogestu hodnocena.

U subjektů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika dienogestu hodnocena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily. Má však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidní hormony mohou podporovat růst určitých hormon-dependenčních tkání a tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon (E1201)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (E468)

Magnesium-stearát (E407b)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa (E464)

Hyprolosa (E463)

Mastek (E553b)

Hydrogenovaný bavlníkový olej

Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Tubanis 2 mg potahované tablety je balen do PVC/PVDC/Al blistru.

Blistry jsou baleny do krabiček.

Velikosti balení:

28, 84 a 168 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapešť  
Maďarsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/564/17-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 2. 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 2. 2019