

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zafrilla 2 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje dienogestum 2 mg

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 62,8 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo "G 93", na druhé straně "RG". Průměr tablety je 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba endometriózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování přípravku Zafrilla je jedna tableta denně bez přerušení, užívána 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 s dalším balením.

Léčbu je možné zahájit v kterýkoli den menstruačního cyklu.

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

Postup při vynechání tablet

V případě vynechání tablet, zvracení a/nebo průjmu (nastane-li v době během 3-4 hodin po užití tablety) se účinnost přípravku Zafrilla může snížit. V případě vynechání jedné nebo více tablet má žena užít pouze jednu tabletu co nejdříve od okamžiku, kdy chybu zjistí, a dále 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 populace

Pediatrická populace

Přípravek Zafrilla není indikován u dívek před první menstruací.

Účinnost a bezpečnost tablet obsahujících 2 mg dienogestu byly hodnoceny 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 pacientky

Pro podávání přípravku Zafrilla u starších pacientek není žádná relevantní indikace.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Neexistují údaje naznačující potřebu úpravy dávkování u pacientek s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Zafrilla se nesmí užívat, pokud se vyskytuje některý z níže uvedených stavů, které jsou částečně odvozeny z informací získaných s jinými přípravky obsahujícími pouze progestogen. Pokud se některý stav objeví během užívání přípravku Zafrilla, léčba musí být okamžitě přerušena:

- aktivní venózní tromboembolická nemoc;
- 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;
- nediagnostikované vaginální krvácení;
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Jelikož přípravek Zafrilla je přípravek obsahující pouze gestagen, lze předpokládat, že zvláštní upozornění a opatření pro použití gestagenních přípravků jsou rovněž platná pro užívání přípravku

Zafrilla, ačkoli ne všechna upozornění a opatření jsou podložena odpovídajícími nálezy z klinických studií s tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu.

Jestliže se vyskytne nebo zhorší některý z níže jmenovaných stavů/rizikových faktorů, musí se před zahájením nebo pokračováním v léčbě s přípravkem Zafrilla 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 Zafrilla zesíleno. Jestliže je krvácení silné a přetrvává po delší dobu, může vést ke vzniku anémie (v některých případech závažné). V případě vzniku anémie je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Zafrilla.

Změny menstruačního krvácení

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

Oběhové poruchy

Epidemiologické studie naznačily, že může existovat souvislost mezi užíváním gestagenních přípravků a zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo mozkových tromboembolických příhod. Riziko kardiovaskulárních a mozkových příhod však spíše souvisí se zvyšujícím se věkem, hypertenzí a kouřením. U žen s hypertenzí se může riziko iktu užíváním přípravků obsahujících pouze gestagen mírně zvýšit.

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

Ve vzácných případech byly u uživatelů hormonálních látek, jako je ta obsažená v přípravku Zafrilla, 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 nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšného krvácení u ženy užívající přípravek Zafrilla, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Osteoporóza

Změny kostní minerální denzity (BMD)

Použití tablet obsahujících 2 mg 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 relativní změna BMD ze základní hodnoty na hodnoty na konci léčby byla -1,2% s rozmezím mezi -6% a 5% (IC 95%: -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 relativní změna ze základní hodnoty: -2,3% na konci léčby a -0,6% 6 měsíců po ukončení léčby s rozmezím mezi -9% a 6% (IC 95%: -1,20% a 0,06; n=60).

Ztráta BMD se týká obzvláště období dospívání a časně dospělosti, kritického období nárůstu kostí. Není známo, zda BMD pokles v této populaci bude redukovat nejvyšší kostní hmotu a zvyšovat riziko fraktur v pozdějším životě (viz body 4.2 a 5.1).

U pacientek se zvýšeným rizikem osteoporózy se musí před zahájením léčby přípravkem Zafrilla provést pečlivé zhodnocení přínosu a rizika, jelikož hodnoty endogenního estrogenu jsou během léčby tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu středně snižené (viz bod 5.1).

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

Jiná onemocnění

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

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

Rekurence cholestatického ikteru a/nebo svědění souvisejících s cholestázou, které se objevily v dřívějším těhotenství nebo při dřívějším užívání pohlavních steroidů, vyžaduje přerušování léčby přípravkem Zafrilla.

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

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

Těhotenství, která se vyskytnou u uživatelů přípravků obsahujících pouze gestagen užívaných jako kontracepce, jsou častěji extrauterinní v porovnání s těhotenstvími u uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv. U žen s extrauterinním těhotenstvím nebo s poruchou funkce vejcovodu v anamnéze je třeba rozhodnutí o užívání přípravku Zafrilla učinit až po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

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

Laktosa

Jedna tableta přípravku Zafrilla obsahuje 62,8 mg monohydrátu laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, je třeba se seznámit se souhrny informací o přípravku současně užívaných léčivých přípravků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Zafrilla

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 léků obsahujících gestageny.

Zvýšená clearance pohlavních hormonů způsobená indukcí enzymu může snižovat léčivý účinek přípravku Zafrilla 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 přerušení léčby takovým lékem může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Vliv rifampicinu, induktoru 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 expozici dienogestu a estradiolu. Systémová expozice dienogestu a estradiolu v rovnovážném stavu měřena hodnotami AUC_{0-24 h} byla snížena na 83 %, resp. 44 %.

Látky s různými účinky na clearance pohlavních hormonů

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

Látky snižující clearance pohlavních hormonů (enzymové inhibitory)

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4. Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných CYP3A4 inhibitorů může zvýšit plasmatické koncentrace dienogestu.

Současné podávání se silným CYP3A4 inhibitorem ketokonazolem mělo za následek 2,9krát zvýšenou $AUC_{0-24\text{ h}}$ pro dienogest v rovnovážném stavu. Současné podávání se středně silným CYP3A4 inhibitorem erythromycinem zvýšilo $AUC_{0-24\text{ h}}$ pro dienogest v rovnovážném stavu 1,6krát.

Vliv přípravku Zafrilla na jiné léčivé přípravky

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

Interakce s jídlem

Jídlo se standardním obsahem tuků neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku Zafrilla.

Laboratorní testy

Užívání gestagenů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (transportních), např. transkortinu (corticosteroid binding globulin, CBG) a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, 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 Zafrilla nesmí být podáván těhotným ženám, protože během těhotenství není nutnost léčit endometriózu.

Kojení

Léčba přípravkem Zafrilla 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.

Na základě analýzy přínosu kojení pro dítě a přínosu terapie pro ženu, je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo upustit od léčby přípravkem Zafrilla.

Fertilita

Z dostupných údajů je zřejmé, že ovulace je během léčby přípravkem Zafrilla u většiny pacientek inhibována. Přípravek Zafrilla 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 Zafrilla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U žen užívajících přípravky obsahující dienogest nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Výčet nežádoucích účinků je založen na klasifikaci orgánových systémů (MedDRA).

Pro popis určité reakce a jejích synonym a příbuzných stavů je vybrán nejvhodnější termín MedDRA.

Výskyt nežádoucích účinků je častější během prvních měsíců po zahájení léčby tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu a klesá s pokračující léčbou. Může dojít ke změnám děložního krvácení, jako je špinění, nepravidelné krvácení nebo amenorea.

U uživatelů tablet obsahujících 2 mg dienogestu byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu jsou bolest hlavy (9,0 %), diskomfort v oblasti prsů (5,4 %), depresivní nálada (5,1 %) a akné (5,1 %).

Většina pacientek léčených tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu 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 tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu 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 pouze příležitostně hlášeny jako nežádoucí účinky (viz tabulka s nežádoucími účinky).

Následující tabulka uvádí souhrnně nežádoucí účinky zaznamenané během užívání tablet obsahujících 2 mg dienogestu podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (MedDRA SOC). 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: Soupis nežádoucích účinků, klinické studie fáze III, N=332

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie
Poruchy metabolismu a výživy	zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada, poruchy spánku, nervozita, ztráta libida, změna nálady	úzkost, deprese, výkyvy nálad
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, migréna	nestabilita autonomního nervového systému, poruchy pozornosti
Poruchy oka		suché oči
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus
Srdeční poruchy		nespecifické poruchy oběhového systému, palpitace

Cévní poruchy		hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	nauzea, bolest břicha, flatulence, distanze břicha, zvracení	průjem, zácpa, diskomfort v oblasti břicha, zánět GIT, gingivitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné, alopecie	suchá kůže, hyperhidróza, pruritus, hirsutismus, lámání nehtů, lupy, dermatitida, abnormální růst vlasů, fotosenzitivní reakce, poruchy pigmentace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest v zádech	bolest kostí, svalový spasmus, bolest končetin, tíha v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest		infekce močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu	diskomfort v oblasti prsů, ovariální cysty, návaly horka, uterinní / vaginální krvácení včetně špinění	vaginální kandidóza, suchost vulvy a vaginy, genitální výtok, bolest v pánevní oblasti, atrofická vulvovaginitida, rezistence v prsu, fibrocystóza prsu, indurace v prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenické stavy, podrážděnost	edém

Pokles minerální denzity kostí (BMD)

V nekontrolované klinické studii se 111 dospívajícími dívkami (12 až <18 let), které byly léčeny tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu, bylo u 103 z nich provedeno měření minerální kostní denzity. Přibližně u 72 % těchto účastnic studie se po 12měsíčním 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny;

ATC kód: G03DB08

Dienogest je derivát nortestosteronu, který nemá androgenní, ale spíše antiandrogenní aktivitu, která je asi třetinová ve srovnání s antiandrogenní aktivitou cypoteron-acetátu. Dienogest se váže na progesteronové receptory v lidské děloze pouze s 10% afinitou progesteronu. Navzdory jeho nízké afinitě k progesteronovému receptoru, má dienogest silný gestagenní účinek *in vivo*. 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 deciduální endometriální tkáň, poté atrofii endometriotických lézí.

Údaje o účinnosti

Superiorita tablet obsahujících 2 mg 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 tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu byl oproti placebo prokázán statisticky významný rozdíl ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % CI: 6,4-18,1; $p < 0,0001$) a klinicky významné snížení bolesti v porovnání s počáteční hodnotou (průměrné snížení = $27,4 \text{ mm} \pm 22,9$).

Po 3 měsících léčby bylo dosaženo snížení bolesti v oblasti pánve spojené s endometriózou o 50 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané analgetické medikace u 37,3 % pacientek užívajících tablety obsahující 2 mg dienogestu (placebo: 19,8 %); snížení bolesti v oblasti pánve spojené s endometriózou o 75 % nebo více bez relevantního zvýšení současně podávané medikace proti bolesti u 18,6 % pacientek užívajících tablety obsahující 2 mg dienogestu (placebo: 7,3 %).

Otevřená prodloužená studie k této placebem kontrolované studii předpokládá pokračující zlepšení bolesti v oblasti pánve spojené s endometriózou po dobu léčby v trvání až 15 měsíců.

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

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

V malé studii ($n=8$ na jednu skupinu s různou dávkou) bylo prokázáno, že denní dávka 1 mg dienogestu indukuje anovulační stav po 1 měsíci léčby. Pro tablety obsahující 2 mg dienogestu nebyla ve větších studiích hodnocena antikoncepční účinnost.

Údaje o bezpečnosti

Hladiny endogenního estrogenu jsou středně potlačeny během léčby tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu.

V současnosti nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o hodnotách minerální denzity kostí (BMD) a nebezpečí fraktur u pacientek užívajících tablety obsahující 2 mg dienogestu. Hodnota BMD byla hodnocena u 21 dospělých pacientek před a po 6 měsících léčby tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu a nebylo zjištěno snížení průměrné hodnoty BMD. U 29 pacientek léčených leuprorelin-acetátem (LA) byla zaznamenána průměrná redukce o $4,04 \% \pm 4,84 \%$ za stejné období (Δ mezi skupinami = $4,29 \%$; 95% CI: 1,93 - 6,66; $p < 0,0003$).

Během léčby tabletami obsahujícími 2 mg dienogestu po dobu 15 měsíců ($n=168$) nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v průměrných hodnotách standardních laboratorních parametrů (včetně hematologického a biochemického vyšetření krve, vyšetření hladin jaterních enzymů, lipidů a HbA1C).

Bezpečnost u dospívajících pacientek

Bezpečnost tablet obsahujících 2 mg dienogestu s ohledem na kostní minerální denzitu (BMD) 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 relativní změna BMD bederní páteře (L2-L4) ze základní hodnoty u 103 pacientek s provedeným měřením BMD byla -1,2 %. U pacientek se snížením BMD bylo provedeno následné měření po 6 měsících od ukončení léčby a ukázalo nárůst BMD na -0,6 %.

Dlouhodobá bezpečnost

Byla provedena dlouhodobá observační poregistrační studie bezpečnosti s aktivním sledováním s cílem zjistit četnost prvního výskytu nebo zhoršení klinicky relevantní deprese a výskytu anémie. Do studie bylo zařazeno celkem 27 840 žen s nově předepsanou hormonální léčbou endometriózy, které byly sledovány až 7 let.

Celkem 3 023 žen začalo s předepsaným dienogestem 2 mg a 3 371 pacientek začalo s jinými schválenými léky na endometriózu. Celkový upravený poměr rizika pro nové výskyty anémie při srovnání pacientek s dienogestem a pacientek na jiných schválených léčích na endometriózu byl 1,1 (95% CI: 0,4 – 2,6).

Upravený poměr rizika pro ohrožení depresí při srovnání dienogestu s dalšími schválenými léky na endometriózu byl 1,8 (95% CI: 0,3 – 9,4). Nemůže být vyloučeno mírně zvýšené riziko deprese u uživatelů dienogestu ve srovnání s jinými schválenými léky na endometriózu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 47 ng/ml je dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je asi 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkově proporcionální v rozsahu dávky 1-8 mg.

Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) nebo globulin vázající kortikoid (CBG). Z celkové koncentrace léčiva v plasmě je 10 % dienogestu v oběhu přítomno ve volné formě, přibližně 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, s tvorbou většinou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií je CYP3A4 hlavní enzym zapojený do metabolismu dienogestu. Metabolity se vylučují velmi rychle tak, že v plasmě je nezměněný dienogest dominující frakcí

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 9-10 hodin. Dienogest se vylučuje ve formě metabolitů, které jsou vylučovány po perorálním podání 0,1 mg/kg 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 ovlivněna hladinami SHBG. Po denní dávce přípravku se sérové hladiny zvýší asi 1,24krát, ustáleného stavu se dosáhne po 4 dnech léčby. Farmakokinetiku dienogestu po opakovaném užívání tablet obsahujících 2 mg dienogestu lze vypočítat z farmakokinetiky jednorázové dávky.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientek

U pacientek s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika tablet obsahujících 2 mg dienogestu hodnocena.

U pacientek s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika tablet obsahujících 2 mg 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 neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Má však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 25
Krospovidon typ A
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

28, 84, 168 tablet přípravku Zafrilla 2 mg tablety je zabaleno v zelených, tvrdých PVC//Al kalendářových blistrech a v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/002/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 11. 2022