

Sp. zn. sukls99039/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Endovelle 2 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2 mg dienogestu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 60,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé, kulaté tablety o průměru 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba endometriózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dávkování přípravku Endovelle 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 s dalším balením.

Léčbu je možné zahájit v kterýkoli den menstruačního cyklu.

Před zahájením užívání přípravku Endovelle 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 Endovelle, 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 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 skupiny pacientek

Pediatrická populace:

Přípravek Endovelle není indikován u dívek před první menstruací.

Bezpečnost a účinnost 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 Endovelle u starších pacientek není známa žádná relevantní indikace.

Pacientky s poruchou funkce jater:

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

Pacientky s poruchou funkce ledvin:

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

Způsob podání:

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Endovelle se nesmí užívat, pokud se vyskytuje některý 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 Endovelle, 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

Upozornění

Jelikož Endovelle je přípravek obsahující pouze gestagen, lze předpokládat, že zvláštní upozornění a opatření pro použití gestagenních přípravků jsou rovněž platná pro užívání přípravku Endovelle, 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 Endovelle provést individuální analýza rizik a přínosů.

- Závažné děložní krvácení

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

• Změny menstruačního krvácení

Většina pacientek léčených dienogestem 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 cévní mozkové příhody mírně zvýšit užíváním přípravků obsahujících pouze gestagen.

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 Endovelle (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 spojovanému 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 karcinomu 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, například takové, která je obsažena v přípravku Endovelle, diagnostikovány benigní a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající přípravek Endovelle, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

• 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 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% v 6 měsících 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 Endovelle provést pečlivé zhodnocení přínosu a rizika, jelikož hodnoty endogenního estrogenu jsou během léčby přípravkem Endovelle středně sniženy (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 krevní tlak u žen s normálním tlakem obvykle neovlivňuje. Jestliže se však během léčby přípravkem Endovelle vyvine trvalá, klinicky významná hypertenze, doporučuje se užívání přípravku Endovelle přerušit a léčit hypertenzi.

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

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 Endovelle pečlivě sledovány.

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

Těhotenství, která se vyskytnou u uživatelek přípravků obsahujících pouze gestagen užívaných jako kontracepce, jsou častěji extrauterinní v porovnání s těhotenstvími u uživatelek kombinovaných perorálních kontraceptiv.

U žen s extrauterinním těhotenstvím nebo s poruchou funkce vejcovodu v anamnéze je proto potřeba rozhodnutí o užívání přípravku Endovelle učinit až po pečlivém zvážení přínosu oproti možnému riziku.

Během užívání přípravku Endovelle 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.

• Laktóza

Jedna tableta přípravku Endovelle obsahuje 60,9 mg monohydrátu laktózy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: při současně podávané medikaci mají být zjištěny možné interakce v souhrnu údajů o přípravku pro jednotlivé přípravky.

• Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Endovelle

Progestogeny, 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 Endovelle 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_{0-24h} byla snížena na 83 %, resp. 44 %.

- Látky s různými účinky na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání společně s pohlavními hormony, mnoho kombinací inhibitorů proteázy HIV a nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, může zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci gestagenů. 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 zvýšit plazmatickou koncentraci dienogestu.

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

- Vliv dienogestu v dávce 2mg 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 dienogestu.

- 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 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 Endovelle nesmí být podáván těhotným ženám, jelikož během těhotenství není nutno léčit endometriózu.

Kojení

Léčba přípravkem Endovelle 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 Endovelle.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u žen užívajících přípravky obsahující dienogest.

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 přípravkem Endovelle a klesá s pokračující léčbou. Může dojít ke změnám děložního krvácení, jako jsou špinění, nepravidelné krvácení nebo amenorea. U uživatelek tablet s dienogestem v dávce 2 mg byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

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

Většina pacientek léčených dienogestem v dávce 2 mg 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 dienogestem 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 pouze příležitostně hlášeny jako nežádoucí účinky (viz tabulka nežádoucích účinků).

Následující tabulka uvádí souhrnně nežádoucí účinky zaznamenané během užívání dienogestu 2 mg 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: Přehled 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 nálady
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 ochlupení fotosenzitivní reakce poruchy pigmentace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest v zádech	bolest kostí svalový spasmus bolest končetin pocit tíhy končetin
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 iritabilita	edém

Pokles minerální denzity kostí (BMD)

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 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Studie akutní toxicity prováděné s dienogestem nenaznačují žádné riziko akutních nežádoucích účinků v případě neúmyslného příjmu vícenásobné denní terapeutické dávky. Neexistují specifické antidotum. Denní příjem 20-30 mg dienogestu (10 až 15krát vyšší dávka než je obsažena v přípravku Endovelle) 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 cyproteronacetátu. 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 decidualizaci endometriální tkáně, poté atrofii endometriotických lézí.

Údaje o účinnosti:

Superiorita dienogestu oproti placebo byla prokázána v 3měsíční studii zahrnující 198 pacientek s endometriózou. Bolesti v oblasti pánve spojované 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% CI: 6,4-18,1; $p < 0,0001$) a klinicky významné snížení bolesti v porovnání s počáteční hodnotou (průměrné snížení = 27,4 mm \pm 22,9).

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

Otevřená prodloužená studie k této placebem kontrolované studii předpokládá pokračující zlepšení bolesti v oblasti pánve spojované 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 dienogest v dávce 2 mg nebyla ve větších studiích hodnocena antikoncepční účinnost.

Údaje o bezpečnosti:

Hladiny endogenního estrogenu jsou středně potlačeny během léčby dienogestem v dávce 2 mg.

V současnosti nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o hodnotách kostní minerální denzity (BMD) a nebezpečí fraktur u pacientek užívajících dienogest v dávce 2 mg. Hodnota BMD byla hodnocena u 21 dospělých pacientek před a po 6 měsících léčby dienogestem v dávce 2 mg 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 dienogestem v dávce 2 mg 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 dienogestu s ohledem na BMD byla hodnocena v nekontrolované klinické studii trvající 12 měsíců u 111 dospívajících pacientek (12 až <18 let) s klinickým podezřením nebo s potvrzeným onemocněním endometriózou. 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 peregistrační 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 léčbách 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 uživatelék 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 proporcionalní v rozsahu dávky 1-8 mg.

• Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na globulin, který váže pohlavní hormony (SHBG) nebo globulin, který váže kortikoid (CBG). Deset procent dienogestu v oběhu je 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 plazmě 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 močí a stolicí v poměru 3:1 po perorálním podání 0,1 mg/kg. 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 dienogestu lze vypočítat z farmakokinetiky jednorázové dávky.

• Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientek

U pacientek s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika dienogestu hodnocena.

U pacientek 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, 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 laktózy

Magnesium-stearát

Kukuřičný škrob

Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v blistru z hliníkové protlačovací fólie a PVC-PVDC.

Velikosti balení:

1 x 28 tablet (kalendářní balení)

3 x 28 tablet (kalendářní balení)

6 x 28 tablet (kalendářní balení)

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

Exeltis Czech s.r.o.

Želetavská 1449/9

140 00 Praha 4 - Michle

Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

56/587/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 9. 2022