

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zafrilla 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg dienogesta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 62,80 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele ili gotovo bijele, okrugle plosnate tablete kosih rubova, s utisnutom oznakom „G 93“ na jednoj strani i „RG“ na drugoj strani. Promjer tableta je 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje endometrioze.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza lijeka Zafrilla je jedna tableta na dan, a uzima se bez ikakvih prekida u primjeni, najbolje svaki dan u isto vrijeme, po potrebi s malo tekućine. Tableta se može uzeti s hranom ili bez nje.

Tablete se moraju uzimati kontinuirano, neovisno o vaginalnom krvarenju. Kada se dovrši jedno pakiranje treba odmah početi uzimati tablete iz sljedećeg pakiranja.

Liječenje se može započeti na bilo koji dan menstrualnog ciklusa.

Prije početka liječenja lijekom Zafrilla potrebno je prestati primjenjivati svu hormonsku kontracepciju. Ako je potrebna kontracepcija, treba koristiti nehormonske kontracepcijske metode (npr. mehaničku metodu kontracepcije).

Što učiniti u slučaju propuštanja tableta

Djelotvornost lijeka Zafrilla može biti smanjena u slučaju propuštanja tableta, povraćanja i/ili proljeva (ako oni nastupe unutar 3-4 sata nakon uzimanja tablete). U slučaju da propusti uzeti jednu ili više tableta, žena treba uzeti samo jednu tabletu čim se sjeti, a sljedeći dan nastaviti s primjenom u uobičajeno vrijeme. Ako se tableta nije apsorbirala zbog povraćanja ili proljeva, također je treba nadomjestiti uzimanjem jedne tablete.

Pedijatrijska populacija

Zafrilla nije indicirana za primjenu u djevojčica prije menarhe.

Sigurnost i djelotvornost dienogest tableta od 2 mg ocjenjivale su se u nekontroliranom kliničkom ispitivanju tijekom 12 mjeseci u 111 adolescentica (u dobi od 12 do < 18 godina) s klinički suspektnom ili potvrđenom endometriozom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Starije osobe

Nema relevantne indikacije za primjenu lijeka Zafrilla u starijih osoba.

Oštećenje jetre

Zafrilla je kontraindicirana u bolesnica s postojećom ili prethodnom teškom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega

Nema podataka koji ukazuju na potrebu za prilagodbom doze u bolesnica s oštećenjem bubrežne funkcije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Zafrilla se ne smije primjenjivati ako je prisutno bilo koje od stanja navedenih u nastavku, koja su djelomično preuzeta iz informacija o lijeku za druge pripravke koji sadrže samo progesteron. Ako se bilo koje od tih stanja pojavi tijekom primjene lijeka Zafrilla, liječenje se mora odmah obustaviti:

- aktivan venski tromboembolijski poremećaj
- arterijska i kardiovaskularna bolest, postojeća ili u anamnezi (npr. infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident, ishemijska bolest srca)
- šećerna bolest sa zahvaćenošću krvnih žila
- postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi ako se vrijednosti parametara jetrene funkcije nisu vratile u normalu
- tumori jetre, postojeći ili u anamnezi (dobročudni ili zloćudni)
- poznate ili suspektne zloćudne bolesti ovisne o spolnim hormonima
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Budući da je Zafrilla pripravak koji sadrži samo progestagen, može se pretpostaviti da su posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi koja vrijede za samo progestagenske pripravke primjenjiva i na lijek Zafrilla, premda se sva upozorenja i mjere opreza ne temelje na nalazima iz kliničkih ispitivanja dienogest tableta od 2 mg.

Ako postoji ili se pogorša bilo koje od stanja/faktora rizika navedenih u nastavku, prije uvođenja ili nastavka liječenja lijekom Zafrilla potrebno je provesti individualnu analizu koristi i rizika.

Ozbiljno krvarenje iz maternice

Krvarenje iz maternice, primjerice u žena s adenomiozom ili lejomiomima maternice, može se pogoršati kod primjene lijeka Zafrilla. Ako je krvarenje obilno i kontinuirano tijekom nekog vremena, može dovesti do anemije (u nekim slučajevima teške). U slučaju anemije potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Zafrilla.

Promjene u obrascu krvarenja

U većine bolesnica liječenih Zafrillom od 2 mg dolazi do promjena u obrascu menstrualnog krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji cirkulacije

Malo je dokaza iz epidemioloških ispitivanja o povezanosti između pripravaka koji sadrže samo progestagen i povećanog rizika od infarkta miokarda ili cerebralne tromboembolije. Zapravo je rizik od kardiovaskularnih i cerebralnih događaja povezan sa starijom dobi, hipertenzijom i pušenjem. U žena s hipertenzijom pripravci koji sadrže samo progestagen mogu malo povećati rizik od moždanog udara.

Iako to nije statistički značajno, neka ispitivanja ukazuju na moguće blago povećanje rizika od venske tromboembolije (duboka venska tromboza, plućna embolija) kod primjene pripravaka koji sadrže samo progestagen. Općeprihvaćeni faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE) uključuju pozitivnu osobnu ili obiteljsku anamnezu (VTE u brata ili sestre, ili u roditelja u relativno ranoj dobi), dob, pretilost, dugotrajnu imobilizaciju, velik kirurški zahvat ili veliku traumu. U slučaju dugotrajne imobilizacije preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Zafrilla (najmanje četiri tjedna ranije u slučaju elektivnog kirurškog zahvata) i nastaviti s njegovom primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u razdoblju babinja.

Liječenje se mora odmah prekinuti u slučaju simptoma arterijskog ili venskog trombotskog događaja ili sumnje na takav događaj.

Tumori

U metaanalizi podataka iz 54 epidemiološka ispitivanja prijavljeno je da žene koje trenutno koriste oralne kontraceptive, prvenstveno pripravke s estrogenom i progestagenom, imaju blago povećan relativan rizik (RR = 1,24) od dijagnoze raka dojke. Taj dodatan rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile kombinirane oralne kontraceptive malen je u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Rizik od dijagnoze raka dojke u korisnica samo progestagenskih pripravaka vjerojatno je podjednako velik kao onaj koji se povezuje s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva. Međutim, dokazi za pripravke koji sadrže samo progestagen temelje se na mnogo manjim populacijama korisnica, pa su manje pouzdani za donošenje zaključaka od onih za kombinirane oralne kontraceptive. Ta ispitivanja nisu pružila dokaze uzročne povezanosti. Opaženi uzorak povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka oralnih kontraceptiva ili kombinacije obaju tih faktora. Rak dojke u korisnica oralnih kontraceptiva često se dijagnosticira u klinički manje uznapredovalom stadiju nego u žena koje nikada nisu koristile oralne kontraceptive.

U rijetkim su slučajevima u korisnica hormonskih tvari poput one koja se nalazi u lijeku Zafrilla zabilježeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori uzrokovali po život opasna intraabdominalna krvarenja. Potrebno je razmotriti mogući tumor jetre u diferencijalnoj dijagnozi kada se u žena koje uzimaju Zafrillu od 2 mg pojavi jaka bol u gornjem dijelu abdomena, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja .

Osteoporoza

Promjene mineralne gustoće kosti.

Primjena dienogest tableta od 2 mg u adolescentica (u dobi od 12 do < 18 godina) tijekom razdoblja od 12 mjeseci bila je povezana sa smanjenjem mineralne gustoće kosti (engl. *mineral bone density*, MBD) lumbalne kralježnice (L2-L4). Srednja vrijednost relativne promjene BMD-a od početka ispitivanja do kraja liječenja iznosila je -1,2%, uz raspon od -6% do 5% (95% CI: -1,70% i -0,78%, n=103).

Ponovno mjerenje 6 mjeseci nakon završetka liječenja u podskupini sa smanjenim BMD-om pokazalo je trend oporavka. (Srednja vrijednost relativne promjene u odnosu na početak ispitivanja: -2,% na kraju liječenja i -0,6% 6 mjeseci nakon završetka liječenja, uz raspon od -9% do 6% [95% CI: -1,20% i 0,06%, n=60]).

Gubitak BMD-a osobito je važan problem tijekom adolescencije i rane odrasle dobi, koje je kritično razdoblje za prirast koštane mase. Nije poznato hoće li će smanjenje BMD-a u toj populaciji smanjiti vršnu koštanu masu i povećati rizik od prijeloma u kasnijoj dobi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U bolesnica s povećanim rizikom od osteoporozе potrebno je pažljivo ocijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja lijeka Zafrilla jer su tijekom liječenja dienogest 2 mg tabletama razine endogenog estrogena umjereno snižene (vidjeti dio 5.1).

Odgovarajući unos kalcija i vitamina D, putem hrane ili dodataka prehrani, važan je za zdravlje kosti u žena svih dobi.

Druga stanja

Potrebno je pažljivo pratiti stanje bolesnica s depresijom u anamnezi te prekinuti liječenje ako se ponovno pojavi depresija ozbiljnog stupnja.

Čini se da dienogest u načelu ne utječe na krvni tlak u žena s normalnim tlakom. Međutim, ako se tijekom primjene lijeka Zafrilla razvije produljena, klinički značajna hipertenzija, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka Zafrilla i liječiti hipertenziju.

Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili pruritusa koji je prvi put nastupio tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih steroida zahtijeva obustavu primjene lijeka Zafrilla.

Dienogest može blago utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze. Žene sa šećernom bolešću, osobito one s gestacijskim dijabetesom u anamnezi, potrebno je pažljivo nadzirati tijekom liječenja lijekom Zafrilla.

Ponekad se može javiti kloazma, osobito u žena koje u anamnezi imaju kloazmu u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju lijek Zafrilla.

Žene koje za kontracepciju uzimaju samo progestagenske pripravke imaju veću vjerojatnost izvanmaternične trudnoće nego korisnice kombiniranih oralnih kontraceptiva. Stoga odluku o primjeni lijeka Zafrilla u žena koje u anamnezi imaju izvanmaterničnu trudnoću ili poremećaj funkcije jajovoda treba donijeti tek nakon što se pažljivo odvagnu koristi u odnosu na rizike.

Tijekom primjene lijeka Zafrilla mogu se javiti perzistentni folikuli na jajnicima (koji se često nazivaju funkcionalnim ovarijskim cistama). Iako je većina tih folikula asimptomatska, neke od njih može pratiti bol u zdjelici.

Jedna Zafrilla tableta sadrži 62,80 mg laktoze hidrata. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Treba pročitati informacije o lijekovima u istodobnoj primjeni kako bi se utvrdile moguće interakcije.

Učinci drugih lijekova na lijek Zafrilla

Progestageni, uključujući dienogest, uglavnom se metaboliziraju putem sustava enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4), koji se nalazi i u crijevnoj sluznici i jetri. Stoga induktori ili inhibitori CYP3A4 mogu utjecati na metabolizam progestagenskih lijekova.

Povećan klirens spolnih hormona zbog indukcije enzima može smanjiti terapijski učinak lijeka Zafrilla i dovesti do neželjenih učinaka, npr. promjena u profilu krvarenja iz maternice.

Smanjen klirens spolnih hormona zbog inhibicije enzima može povećati izloženost dienogestu i dovesti do neželjenih učinaka.

*Tvari koje povećavaju klirens spolnih hormona (smanjena djelotvornost zbog indukcije enzima), npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, a potencijalno i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin te pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).*

Indukcija enzima primjetna je već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično nastupa unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka primjene lijeka indukcija enzima može se održati tijekom približno 4 tjedna.

Učinak induktora CYP3A4 rifampicina ispitivao se u zdravih žena u postmenopauzi. Istodobna primjena rifampicina i tableta estradiolvalerata/dienogesta značajno je smanjila koncentracije i sistemska izloženost dienogestu i estradiolu u stanju dinamičke ravnoteže. Sistemska izloženost dienogestu i estradiolu u stanju dinamičke ravnoteže, mjerena vrijednošću $AUC_{(0-24\text{ h})}$, smanjila se za 83% odnosno 44%.

Tvari s različitim učincima na klirens spolnih hormona

Kada se primjenjuju istodobno sa spolnim hormonima, mnoge kombinacije inhibitora proteaze HIV-a i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV-a, mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije progestina. Neto učinak tih promjena može u nekim slučajevima biti klinički važan.

Tvari koje smanjuju klirens spolnih hormona (inhibitori enzima)

Dienogest je supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4).

Klinički značaj potencijalnih interakcija s inhibitorima enzima i dalje je nepoznat.

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije dienogesta.

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorom enzima CYP3A4 ketokonazolom povećala je $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže 2,9 puta. Istodobna primjena umjerenog inhibitora eritromicina povećala je $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta u stanju dinamičke ravnoteže 1,6 puta.

Učinci lijeka Zafrilla na druge lijekove

Prema ispitivanjima inhibicije *in vitro*, nije izgledan klinički značajan utjecaj dienogesta na metabolizam drugih lijekova u kojem posreduju enzimi citokroma P450.

Interakcija s hranom

Standardiziran obrok s visokim udjelom masnoća nije utjecao na bioraspoloživost lijeka Zafrilla.

Laboratorijske pretrage

Primjena progestagena može utjecati na nalaze nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, plazmatske vrijednosti proteina (nosača) (npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije), parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize.

Promjene najčešće ostaju unutar granica normalnih laboratorijskih vrijednosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni dienogesta u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Zafrilla se ne smije primjenjivati u trudnica jer nema potrebe za liječenjem endometrioze tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne preporučuje se liječenje lijekom Zafrilla tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se dienogest u majčino mlijeko. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se dienogest izlučuje u mlijeko ženki štakora.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka o tome treba li prekinuti dojenje ili se odreći liječenja lijekom Zafrilla.

Plodnost

Prema dostupnim podacima u većine je bolesnica ovulacija inhibirana tijekom liječenja lijekom Zafrilla. Međutim, Zafrilla nije kontraceptiv.

Ako je potrebna kontracepcija, treba koristiti nehormonsku metodu (vidjeti dio 4.2).

Prema dostupnim podacima, menstrualni ciklus vraća se u normalu unutar 2 mjeseca nakon prekida liječenja Zafrillom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U korisnica lijekova koji sadrže dienogest nije primijećen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji.

Za opis određene reakcije i njezinih sinonima te povezanih stanja odabran je najprikladniji pojam prema MedDRA klasifikaciji.

Nuspojave su najčešće tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon početka liječenja dienogest tabletama od 2 mg, a smanjuju se s nastavkom liječenja. Moguće su promjene u obrascu krvarenja, kao što su točkasto krvarenje, neredovito krvarenje ili amenoreja. Sljedeće su nuspojave prijavljene u korisnica dienogest tableta od 2 mg. Najčešće prijavljene nuspojave kod liječenja dienogest tabletama od 2 mg su glavobolja (9,0%), osjetljivost dojki (5,4%), depresivno raspoloženje (5,1%) i akne (5,1%).

Osim toga, u većine bolesnica liječenih dienogest tabletama od 2 mg dolazi do promjena u obrascu menstrualnog krvarenja. Obrasci menstrualnog krvarenja ocjenjivali su se sistematično na temelju dnevnika bolesnica, a analizirali su se prema metodi Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) utemeljenoj na 90-dnevnom referentnom razdoblju. Tijekom prvih 90 dana liječenja dienogest tabletama od 2 mg opaženi su sljedeći obrasci krvarenja (n=290; 100%): amenoreja (1,7%), smanjena učestalost krvarenja (27,2%), povećana učestalost krvarenja (13,4%), neredovito krvarenje (35,2%), dugotrajno krvarenje (38,3%), normalno krvarenje, tj. ništa od navedenoga (19,7%). Tijekom četvrtog referentnog razdoblja opaženi su sljedeći obrasci krvarenja (n=149; 100%): amenoreja (28,2%), smanjena učestalost krvarenja (24,2%), povećana učestalost krvarenja (2,7%), neredovito krvarenje (21,5%), dugotrajno krvarenje (4,0%), normalno krvarenje, tj. ništa od navedenoga (22,8%). Bolesnice su tek povremeno prijavljivale promjene u obrascima menstrualnog krvarenja kao nuspojave (vidjeti tablicu nuspojava).

Učestalost nuspojava prijavljenih kod primjene dienogest tableta od 2 mg sažeto je navedena u sljedećoj tablici prema MedDRA organskim sustavima. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i, manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Učestalost se temelji na objedinjenim podacima iz četiriju kliničkih ispitivanja, koja su obuhvatila 332 bolesnice (100%)

Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja faze III, N=332

Organski sustav (MedDRA)	Često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	povećanje tjelesne težine	smanjenje tjelesne težine pojačan tek
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje poremećaj spavanja nervoza gubitak libida promijenjeno raspoloženje	tjeskoba depresija nagle promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja migrena	neravnoteža u autonomnom živčanom sustavu poremećaj pažnje
Poremećaji oka		suho oko
Poremećaji uha i labirinta		tinitus
Srčani poremećaji		nespecifičan poremećaj cirkulacijskog sustava palpitacije
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		dispneja
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu flatulencija distenzija abdomena povraćanje	proljev konstipacija nelagoda u abdomenu gastrointestinalna upala gingivitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne alopecija	suha koža hiperhidroza pruritus hirsutizam oniholiza perut dermatitis neuobičajen rast dlaka reakcija fotoosjetljivosti poremećaj pigmentacije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	bol u kostima grčevi u mišićima bol u ekstremitetu osjećaj težine u ekstremitetima

Organski sustav (MedDRA)	Često	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		infekcija mokraćnih putova
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	osjetljivost dojki cista na jajniku navale vrućine maternično / vaginalno krvarenje, uključujući točkasto krvarenje	vaginalna kandidijaza vulvovaginalna suhoća genitalni iscjedak bol u zdjelici atrofični vulvovaginitis masa u dojci fibrocistična bolest dojki induracija dojke
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenična stanja razdražljivost	edem

Smanjenje mineralne gustoće kosti

U nekontroliranom kliničkom ispitivanju provedenom u 111 adolescentica (u dobi od 12 do < 18 godina) liječenih dienogest tabletama od 2 mg, u njih 103 mjerila se mineralna gustoća kosti. U približno 72% tih ispitanica došlo je do smanjenja mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice (L2-L4) nakon 12 mjeseci primjene (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Ispitivanja akutne toksičnosti dienogesta nisu ukazala na rizik od akutnih štetnih učinaka u slučaju nehotičnog uzimanja količine lijeka koja je višestruko veća od dnevne terapijske doze. Nema specifičnog protulijeka. Dnevni unos 20 - 30 mg dienogesta (doza 10 - 15 puta veća od one u lijeku Zafrilla) tijekom 24 tjedna vrlo se dobro podnosio.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progestageni; ATK oznaka: G03DB08

Dienogest je derivat nortestosterona koji ne ostvaruje androgenu već antiandrogenu aktivnost, koja odgovara približno jednoj trećini aktivnosti ciproteronacetata. Dienogest se vezuje za progesteronski receptor na ljudskoj maternici s afinitetom koji iznosi svega 10% relativnog afiniteta progesterona. Unatoč niskom afinitetu za progesteronski receptor dienogest ostvaruje snažan progestagenski učinak *in vivo*. Dienogest ne ostvaruje značajnu androgenu, mineralokortikoidnu ni glukokortikoidnu aktivnost *in vivo*.

Dienogest djeluje na endometriozu tako što smanjuje endogenu proizvodnju estradiola i time suprimira trofičke učinke estradiola i na eutopični i na ektopični endometrij. Pri kontinuiranoj primjeni dienogest stvara hipoestrogensko i hipergestagensko endokrino okruženje, što najprije dovodi do decidualizacije endometrijskog tkiva, a zatim i do atrofije endometrioznih lezija.

Podaci o djelotvornosti

Superiornost dienogest tableta od 2 mg u odnosu na placebo dokazana je u tromjesečnom ispitivanju koje je obuhvatilo 198 bolesnica s endometriozom. Bol u zdjelici povezana s endometriozom mjerila se vizualnom analognom ljestvicom (0 - 100 mm). Nakon 3 mjeseca liječenja dienogest tabletama od 2 mg opažena je statistički značajna razlika u odnosu na placebo (delta = 12,3 mm; 95% CI: 6,4 - 18,1; $p < 0,0001$) i klinički važno smanjenje boli u odnosu na početak ispitivanja (srednja vrijednost smanjenja = 27,4 mm \pm 22,9 mm).

Nakon 3 mjeseca liječenja smanjenje zdjelice boli povezane s endometriozom za 50% ili više bez značajnog povećanja istodobne primjene lijekova protiv bolova postignuto je u 37,3% bolesnica liječenih dienogest tabletama od 2 mg (placebo: 19,8%), dok je smanjenje zdjelice boli povezane s endometriozom za 75% ili više bez značajnog povećanja istodobne primjene lijekova protiv bolova postignuto u 18,6% bolesnica liječenih dienogest tabletama od 2 mg (placebo: 7,3%).

Otvoreni produžetak ovog placebo kontroliranog ispitivanja ukazao je na daljnje poboljšanje zdjelice boli povezane s endometriozom tijekom razdoblja liječenja u trajanju do 15 mjeseci.

Placebom kontrolirane rezultate poduprli su rezultati dobiveni u šestmjesecom aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju naspram agonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormon, GnRH*) u 252 bolesnice s endometriozom.

Tri ispitivanja, koja su obuhvatila ukupno 252 bolesnice liječene dnevnom dozom dienogesta od 2 mg, pokazala su znatno smanjenje endometrioznih lezija nakon 6 mjeseci liječenja.

Jedno je malo ispitivanje ($n = 8$ po doznoj skupini) pokazalo da dnevna doza dienogesta od 1 mg inducira stanje anovulacije nakon mjesec dana liječenja. Kontracepcijska učinkovitost dienogest tableta od 2 mg nije se ocjenjivala u većim ispitivanjima.

Podaci o sigurnosti

Razine endogenog estrogena umjereno su suprimirane tijekom liječenja dienogest tabletama od 2 mg.

Trenutno nisu dostupni dugoročni podaci o mineralnoj gustoći kosti (BMD) i riziku od prijeloma u korisnica dienogest tableta od 2 mg. BMD se ocjenjivao u 21 odrasle bolesnice prije i nakon 6 mjeseci liječenja dienogest tabletama od 2 mg, pri čemu nije zabilježeno smanjenje srednje vrijednosti BMD-a. U 29 bolesnica liječenih leuprorelinacetatom (LA) u istom je razdoblju zabilježena srednja vrijednost smanjenja od 4,04% \pm 4,84 (Δ između skupina = 4,29%; 95% CI: 1,93 - 6,66; $p < 0,0003$).

Tijekom liječenja dienogest tabletama od 2 mg u trajanju do 15 mjeseci ($n=168$) nisu zabilježene značajne promjene srednjih vrijednosti standardnih laboratorijskih parametara (uključujući hematološke i biokemijske parametre, jetrene enzime, lipide i HbA_{1c}).

Sigurnost u adolescentica

Sigurnost dienogest tableta od 2 mg s obzirom na BMD ispitivala se u nekontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 mjeseci provedenom u 111 adolescentica (u dobi od 12 do < 18 godina) s klinički suspektnom ili potvrđenom endometriozom. Srednja vrijednost relativne promjene BMD-a lumbalne kralježnice (L2-L4) u odnosu na početnu vrijednost u 103 bolesnice s izmjerenim BMD-om iznosila je -1,2%. U podskupini bolesnica sa smanjenim BMD-om mjerenje je ponovljeno 6 mjeseci nakon završetka liječenja, kada je utvrđen porast BMD-a na -0,6%.

Dugotrajna sigurnost

Provedeno je dugoročno promatračko aktivno nadzorno ispitivanje nakon odobrenja kako bi se istražila učestalost pojave ili pogoršanja klinički značajne depresije i pojave anemije. Ukupno je 27.840 žena s novopropisanom hormonskom terapijom za endometriozu bilo uključeno u istraživanje i praćeno do 7 godina.

Ukupno 3.023 žene započele su s receptom za dienogest od 2 mg, a 3.371 pacijentica započelo je s drugim odobrenim lijekovima za endometriozu. Ukupni prilagođeni omjer rizika za anemiju novih pojava uspoređujući pacijentice s dienogestom i pacijentice na drugim odobrenim lijekovima za endometriozu bio je 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Prilagođeni omjer rizika za rizik od depresije u usporedbi s dienogestom i drugim odobrenim lijekovima za endometriozu bio je 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Ne može se isključiti blago povećan rizik od depresije kod korisnika dienogesta u usporedbi s korisnicima drugih odobrenih lijekova za endometriozu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Peroralno primijenjen dienogest apsorbira se brzo i gotovo potpuno. Vršne serumske koncentracije od 47 ng/ml postižu se približno 1,5 sati nakon ingestije jedne doze. Bioraspoloživost iznosi približno 91%. Farmakokinetika dienogesta proporcionalna je dozi u rasponu doza od 1 do 8 mg.

Distribucija

Dienogest se vezuje za serumski albumin, ali ne i za globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globuline*, SHBG) ni globulin koji vezuje kortikoide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG). Deset posto (10%) ukupne serumske koncentracije lijeka prisutno je u obliku slobodnog steroida, a 90% je nespecifično vezano za albumin.

Prividni volumen distribucije (V_d/F) dienogesta iznosi 40 l.

Biotransformacija

Dienogest se potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida, pri čemu nastaju endokrinološki pretežno neaktivni metaboliti. Prema ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*, CYP3A4 glavni je enzim uključen u metabolizam dienogesta. Budući da se metaboliti izlučuju vrlo brzo, najveći udio u plazmi čini dienogest u nepromijenjenom obliku.

Stopa metaboličkog klirensa iz seruma (Cl/F) iznosi 64 ml/min.

Eliminacija

Serumske vrijednosti dienogesta smanjuju se u dvije faze. Terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvrijeme eliminacije od približno 9 - 10 sati. Dienogest se izlučuje u obliku metabolita, koji se nakon peroralne primjene doze od 0,1 mg/kg izlučuju u mokraću i feces u omjeru od približno 3:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita u mokraću iznosi 14 sati.

Nakon peroralne primjene približno 86% primijenjene doze eliminira se unutar 6 dana, a glavna količina izlučuje se unutar 24 sata, pretežno u mokraću.

Stanje dinamičke ravnoteže

Vrijednosti SHBG-a ne utječu na farmakokinetiku dienogesta. Serumske vrijednosti lijeka nakon svakodnevne peroralne primjene povećavaju se približno 1,24 puta i postižu stanje dinamičke ravnoteže nakon 4 dana liječenja. Farmakokinetika dienogesta nakon ponovljene primjene dienogest tableta od 2 mg može se predvidjeti na temelju farmakokinetike jednokratne doze.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dienogest tablete od 2 mg nisu se posebno ispitivale u ispitanica s oštećenjem bubrežne funkcije.

Dienogest tablete od 2 mg nisu se ispitivale u ispitanica s oštećenjem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i toksičnosti za reprodukciju. Međutim, treba imati na umu da spolni steroidi mogu pospješiti rast određenih tkiva i tumora ovisnih o hormonima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična
povidon K-25
krospovidon (tipa A)
talk
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Zafrilla 2 mg tablete pakirane su u tvrde, zelene PVC/Al kalendarske blistere uložene u preklopnu kartonsku kutiju.
Veličine pakiranja: 28, 84 ili 168 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-412022127

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. svibnja 2019./ 12. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.07.2024.