

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dienogest Stragen 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 2 mg dienogestia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, halkaisija 7,1 mm ja korkeus 3,4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Endometrioosin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dienogest Stragen -valmisteen annostus on yksi tabletti vuorokaudessa ilman taukoja, otetaan mieluiten joka päivä samaan aikaan riittävän nestemäärän kera. Tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Tabletteja on otettava jatkuvasti emätinverenvuodosta huolimatta. Kun pakkaus on tyhjentynyt, seuraava on aloitettava ilman keskeytystä.

Hoito voidaan aloittaa minä tahansa kuukautiskierron päivänä.

Hormonaalinen ehkäisy pitää lopettaa ennen Dienogest Stragen -hoidon aloittamista. Jos ehkäisyä tarvitaan, pitää käyttää muita ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja (esim. estemenetelmä).

Tablettien unohtaminen

Dienogest Stragen -valmisteen teho voi vähentyä seuraavissa tapauksissa: tablettien otto unohtunut, oksentelu ja/tai ripuli (jos niitä esiintyy 3–4 tunnin sisällä tabletin ottamisen jälkeen). Jos nainen on unohtanut ottaa yhden tai useamman tabletin, hänen pitää ottaa ainoastaan yksi tabletti niin pian kuin muistaa ja jatkaa hoitoa ottamalla seuraavana päivänä tablettinsa tavanomaiseen aikaan. Samoin tabletti, joka ei ole imeytynyt oksentelun tai ripulin vuoksi, pitää korvata yhdellä tabletilla.

Lisätietoa erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

Dienogest Stragen -valmistetta ei ole indisoitu lapsille ennen menarkea.

Dienogest Stragen -valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 12 kuukauden ajan kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 111 nuorta naista (12–<18-vuotta), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometriooosi (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat

Dienogest Stragen -valmisteella ei ole relevanttia käyttöaihetta vanhuksille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dienogest Stragen -valmisteen käyttö on kontraindisoitu potilailla, jotka sairastavat tai ovat aiemmin sairastaneet vaikeaa maksasairautta (ks. kohta 4.3)

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ei ole tietoja, jotka viittaisivat siihen, että annosta tarvitsisi säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Dienogest Stragen -valmistetta ei tule käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Nämä tilat on osittain johdettu tiedoista, jotka koskevat muita pelkkää progesteronia sisältäviä valmisteita. Jos jokin näistä tiloista ilmenee Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi:

- aktiivinen laskimon tromboembolinen sairaus
- aiempi tai nykyinen sydän- ja/tai verisuonisairaus, (esim. sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma, iskeeminen sydänsairaus)
- diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palanneet normaaliksi
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuisen)
- sukuhormoni-riippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Koska Dienogest Stragen -valmisteessa on vain progestiinia, voidaan olettaa, että pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät varoitukset ja varotoimet soveltuvat myös Dienogest Stragen -valmisteen käyttöön, vaikka kaikki nämä varoitukset ja varotoimet eivät perustu Dienogest Stragen -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa saatuihin vastaavanlaisiin löydöksiin.

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä tai pahentuessa on tehtävä yksilöllinen riski-hyötyanalyysi ennen kuin Dienogest Stragen -hoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa.

- Vakava verinen vuoto kohdusta

Verinen vuoto kohdusta, esimerkiksi naisilla, joilla on kohdun adenomyoosi tai leiomyooma, voi pahentua Dienogest Stragen -valmisteen käytön myötä. Jos verenvuoto on voimakasta ja pitkään jatkuvaa, seurauksena saattaa olla anemia (joissakin tapauksissa vakava). Jos havaitaan anemiaa, on harkittava Dienogest Stragen -hoidon keskeyttämistä.

- Muutokset kuukautisvuodossa

Useimmat Dienogest Stragen -hoitoa saavat naiset havaitsevat muutoksia kuukautisissaan (ks. kohta 4.8).

- Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisissa tutkimuksissa on löytynyt vain vähän näyttöä siitä, että pelkästään progestiinia sisältävien valmisteiden ja sydäninfarktin tai aivojen verisuonitukoksen suurentuneen riskin välillä olisi yhteys. Sydän- ja verisuoni- sekä aivotapahtumien riski liittyy enemmänkin ikääntymiseen, korkeaan verenpaineeseen ja tupakointiin. Naisilla, joilla on korkea verenpaine, pelkkää progestiinia sisältävät valmisteet saattavat hiukan lisätä aivohalvauksen riskiä.

Vaikka asia ei ole tilastollisesti merkitsevä, jotkut tutkimukset osoittavat, että laskimotukoksen (syvä laskimotukos, keuhkoembolia) riski saattaa olla hieman kohonnut pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttäjillä. Laskimotukoksen (laskimon tromboembolia, VTE) yleisesti tunnustettuihin riskitekijöihin kuuluvat positiivinen henkilökohtainen tai perhekohtainen anamneesi (laskimon tromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla suhteellisen nuorena), ikä, lihavuus, pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus tai trauma. Jos immobilisaatio on ollut pitkäaikainen, on suositeltavaa lopettaa Dienogest Stragen -valmisteen käyttö (elektiivisen leikkauksen tapauksessa vähintään neljä viikkoa ennen leikkausta) ja aloittaa hoito uudelleen vasta kun potilas on ollut kaksi viikkoa täysin jalkeilla.

Tromboemboolian lisääntynyt riski lapsivuodeaikana on otettava huomioon.

Hoito on lopetettava heti, jos havaitaan oireita valtimon tai laskimon tromboottisesta tapahtumasta tai epäillään sellaista.

- Kasvaimet

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että niiden ehkäisytablettien käyttäjien, jotka käyttävät pääasiassa estrogeeni-progestiini-valmisteita, suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin = 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyövän kokonaisriskiin. Pelkästään progestiinia sisältäviä valmisteita käyttävillä rintasyöpädiagnoosin riski on mahdollisesti samaa suuruusluokkaa kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä. Pelkästään progestiinia sisältäviä valmisteiden osalta näyttö perustuu kuitenkin paljon pienempään käyttäjämäärään eikä se siten ole yhtä vakuuttava kuin yhdistelmäehkäisytabletteja koskeva näyttö. Nämä tutkimukset eivät anna näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista ehkäisytablettien käyttäjillä, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Ehkäisytablettien käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja koskaan käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa sellaisten hormonaalisten aineiden, jota myös Dienogest Stragen sisältää, käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Dienogest Stragen -valmisteen käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

- Osteoporoosi

Muutokset luun mineraalitiheydessä (BMD)

Dienogest Stragen -valmisteen 12 kuukauden mittaiseen hoitojaksoon nuorilla (12–< 18-vuotiaat), liittyi luun mineraalitiheyden (BMD) pienenemistä lannerangan nikamissa (L2 – L4). Keskimääräinen relatiivinen muutos BMD-arvossa lähtötilanteesta hoidon päättymiseen oli -1,2 % vaihteluvälillä -6 % ja 5 % (IC 95 %: -1,70 % ja -0,78 %, n=103). Uudelleenmittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä niillä koehenkilöillä, joilla BMD-arvo oli hoitojakson aikana alentunut, osoitti arvojen palautumista. (Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,3 % hoidon päättyessä ja -0,6 % 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaihteluvälillä -9 % ja 6 % (IC 95 %: -1,20 % ja 0,06 % (n=60)). BMD-arvon pieneneminen on erityisen huolestuttavaa nuorilla ja varhaisaikuisilla, jolloin luiden kasvu on kriittisessä vaiheessa. Ei tiedetä alentaako BMD-arvon lasku näissä ikäryhmissä luuston huippumassaa ja lisääkö se murtumariskiä myöhemmässä elämän vaiheessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Potilailla, joilla on suurentunut osteoporoosin riski, Dienogest Stragen -hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, koska endogeenisen estrogeenin pitoisuudet laskevat kohtalaisesti Dienogest Stragen -hoidon aikana (ks. kohta 5.1.).

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti, joko ravinnosta tai vitamiinivalmisteesta, on tärkeää luiden terveydelle kaikenikäisillä naisilla.

- Muut tilat

Potilaita, joilla on aikaisemmin ollut masennusta, on tarkkailtava huolellisesti ja lääkkeen ottaminen on lopetettava, jos masennus uusiutuu vakava-asteisena.

Dienogesti ei näytä yleensä vaikuttavan verenpaineeseen normaalipaineisilla naisilla. Jos Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana kehittyy kuitenkin pitkäaikainen, kliinisesti merkitsevä hypertensio, Dienogest Stragen -valmisteen käyttö on syytä lopettaa ja hoitaa verenpainetauti.

Dienogest Stragen -valmisteen käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana ilmennyt tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Dienogestillä voi olla lievä vaikutus perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Diabeetikoita, erityisesti niitä, joilla on aikaisemmin ollut raskausdiabetes, tulee seurata huolellisesti Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana.

Maksaläiskiä saattaa joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana.

Pelkästään progestiinia sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla esiintyvät raskaudet ovat todennäköisemmin ektooppisia kuin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien raskaudet. Sen vuoksi naisilla, joilla on ollut kohdunulkoinen raskaus tai joilla munanjohtimien toiminta on heikentynyt, Dienogest Stragen -valmisteen käytöstä on päätettävä arvioimalla tarkasti hoidon hyödyt ja riskit.

Pysyviä munarakkuloita (joita usein nimitetään toiminnallisiksi munasarjakystiksi) saattaa esiintyä Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana. Useimmat näistä rakkuloista ovat oireettomia, vaikka joskus niihin saattaa liittyä lantiokipua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten tunnistamiseksi tulee katsoa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden valmistetietoja.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Dienogest Stragen -valmisteeseen

Progestiinien, mukaan lukien dienogestin, metaboliasta huolehtii pääasiassa sytokromi P450 3A4-järjestelmä (CYP3A4), joka sijaitsee sekä suolen limakalvossa että maksassa. Sen vuoksi CYP3A4:n induktorit tai estäjät saattavat vaikuttaa progestiinin lääkeainemetaboliaan.

Entsyymi-induktiosta johtuva sukupuolihormonien suurentunut puhdistuma saattaa vähentää Dienogest Stragen -valmisteen terapeuttista vaikutusta ja aiheuttaa haittavaikutuksia, esim. muutoksia kohdun vuotoprofiiliin.

Entsyymi-inhibitiosta johtuva sukupuolihormonien pienentynyt puhdistuma saattaa lisätä altistusta dienogestille ja saada aikaan haittavaikutuksia.

- Sukupuolihormonien puhdistumaa lisääviä (entsyymi-induktiosta johtuva tehon alentuminen) aineita ovat esim. fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsipiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsipiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini sekä mäkikuismaa sisältävät valmisteet (*Hypericum perforatum*).

Entsyymi-induktion vaikutus voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutamassa viikossa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin 4 viikon ajan.

CYP3A4-entsyymin indusoijan, rifampisiinin, vaikutusta tutkittiin terveillä postmenopausaalisilla naisilla. Rifampisiinin antaminen samanaikaisesti estradiolivaleraatti/dienogesti -tablettien kanssa johti vakaan tilan pitoisuuden ja systeemisen altistuksen huomattavaan vähenemiseen. Dienogestin ja estradiolin systeemiset vakaan tilan AUC-arvot (0–24 h) pienenevät vastaavasti 83 % ja 44 %.

- Aineita, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan:

Yhtäaikaisesti käytettynä sukupuolihormonien kanssa, monet HIV-proteaasi-inhibiittoreita ja ei-nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyymien estäjiä sisältävät lääkeyhdistelmät, mukaan lukien HCV-inhibiittoreita sisältävät yhdistelmät, voivat nostaa tai alentaa progestiinin plasmapitoisuuksia. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

- Aineita, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Dienogesti on sytokromin P450 (CYP) 3A4 substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon.

Dienogestin ja voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden yhtäaikainen käyttö voi nostaa dienogestin plasmapitoisuutta.

Dienogestin ja voimakkaan CYP 3A4 -entsyymi-inhibiittorin, ketokonatsolin, yhtäaikainen annostelu johti 2,9-kertaiseen kasvuun dienogestin vakaan tilan AUC-arvossa (0–24 h). Dienogestin ja kohtalaisen inhibiittorin, erytromysiinin, yhtäaikainen annostelu nosti dienogestin vakaan tilan AUC-arvon (0–24 h) 1,6-kertaiseksi.

- *Dienogest Stragen -valmisteen vaikutukset muihin lääkkeisiin*

In vitro -estotutkimusten perusteella dienogestin ja muiden lääkkeiden kliinisesti relevantti yhteisvaikutus sytokromi P450-entsyymien metaboliaan on epätodennäköinen.

- *Yhteisvaikutukset ruuan kanssa*

Vakioitu, runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut Dienogest Stragen -tablettien biologiseen hyötyosuuteen.

- *Laboratoriotutkimukset*

Progestiinien käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen,

lisämunaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja dienogestin käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3). Dienogest Stragen -valmistetta ei pidä määrätä raskaana oleville naisille, koska endometrioosin hoitaminen ei ole tarpeen raskauden aikana.

Imetys

Dienogest Stragen -hoitoa imetyksen aikana ei suositella.

Ei tiedetä, erittykö dienogesti äidinmaitoon. Eläimistä saadut tiedot ovat osoittaneet dienogestin erittyvän rotan maitoon.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Dienogest Stragen -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Käytettävissä olevien tietojen perusteella ovulaatio estyy suurimmalla osalla potilaista Dienogest Stragen -hoidon aikana. Dienogest Stragen ei kuitenkaan ole ehkäisyvalmiste.

Jos tarvitaan ehkäisyä, on käytettävä ei-hormonaalista menetelmää (ks. kohta 4.2).

Saatavilla olevien tietojen perusteella kuukautiskierto palaa normaaliksi kahdessa (2) kuukaudessa Dienogest Stragen -hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dienogestia sisältävien valmisteiden käyttäjillä ei ole havaittu vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-järjestelmän mukaan. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset ovat yleisempiä ensimmäisten kuukausien ajan Dienogest Stragen -hoidon aloittamisen jälkeen ja vähenevät hoidon jatkuessa pitempään. Kuukautisvuodossa voidaan havaita muutoksia, esimerkiksi tiputteluvuotoa, epäsäännöllisiä vuotoja tai amenorreaa. Dienogest Stragen -valmisteen käyttäjillä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia. Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia Dienogest Stragen -hoidon aikana ovat päänsärky (9,0 %), rintojen aristus (5,4 %), alakuloisuus (5,1 %) ja akne (5,1 %).

Lisäksi suurin osa Dienogest Stragen -hoitoa saaneista potilaista havaitsee kuukautisvuotoonsa liittyviä muutoksia. Kuukautisvuodossa tapahtuneita muutoksia arvioitiin järjestelmällisesti potilaspäiväkirjojen avulla ja ne analysoitiin käyttäen WHO:n 90 päivän viitejaksomenetelmää. Ensimmäisten 90 Dienogest Stragen -hoitopäivän aikana havaittiin seuraavia muutoksia kuukautisvuodossa (n=290; 100 %): amenorrea (1,7 %), harvoin esiintyvä verinen vuoto (27,2 %), usein esiintyvä verinen vuoto (13,4 %), epäsäännöllinen verinen vuoto (35,2 %), pitkittynyt verinen vuoto (38,3 %), normaali vuoto, ts. ei mikään edellisistä luokista (19,7 %). Neljäs viitejakson

aikana havaittiin seuraavia vuototapahtumia (n =149; 100 %): amenorrea (28,2 %), harvoin esiintyvä verenvuoto (24,2 %), usein esiintyvä verinen vuoto (2,7 %), epäsäännöllinen verinen vuoto (21,5 %), pitkittynyt verinen vuoto (4,0 %), normaali vuoto, ts. ei mikään edellisistä luokista (22,8 %). Potilaat raportoivat kuukautisvuodossa tapahtuneita muutoksia vain harvoin haittavaikutuksina (ks. haittavaikutustaulukko).

MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (MedDRA SOCs) mukaisesti raportoidut lääkkeiden haittavaikutukset Dienogest Stragen -valmisteen käytön aikana on koottu alla olevaan taulukkoon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Esiintyvyydet perustuvat neljän kliinisen tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin. Näihin neljään tutkimukseen osallistui 332 potilasta (100 %).

Taulukko 1, Haittavaikutustaulukko, faasin III kliiniset tutkimukset, N=332

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Veri ja imukudos		anemia
Aineenvaihdunta ja ravitus	painonnousu	painonlasku lisääntynyt ruokahalu
Psykkiset häiriöt	masentunut mieliala unihäiriö hermostuneisuus libidon menetys muuttunut mieliala	ahdistuneisuus masennus mielialan vaihtelut
Hermosto	päänsärky migreeni	autonomisen hermoston tasapainottomuus keskittymisvaikeus
Silmät		kuivasilmäisyys
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus
Sydän		epäspesifinen verenkiertohäiriö sydämentykytys
Verisuonisto		hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		dyspnea
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi vatsakipu ilmavaivat vatsan turvotus oksentelu	ripuli ummetus vatsavaivat maha-suolikanavan tulehdus ientulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	akne alopesia	kuiva iho hyperhidroosi kutina hirsutismi kynsien lohkeilu hilse dermatiitti epänormaali karvankasvu valoherkkyysreaktio pigmentaatiohäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	luukipu lihaskouristukset kipu raajoissa painavuuden tunne raajoissa
Munuaiset ja virtsatie		virtsatieinfektio
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen aristus	emättimen kandidiaasi

	munasarjakysta kuumat aallot verenvuoto kohdusta / emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto	hävyn ja emättimen kuivuus genitaalivuoto lantiokipu atrofinen hävyn ja emättimen tulehdus rintojen kyhmy fibrokystiset rinnat rintojen kovettuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	asteeniset tilat ärtyneisyys	ödeema

Luun mineraalitiheyden aleneminen

Kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen osallistuneista 111 nuoresta naisesta (12–<18-vuotiaat), joita hoidettiin Dienogest Stragen -valmisteella, 103:lle tehtiin luun tiheyden mittausta. Noin 72 %:lla tutkimukseen osallistuneista henkilöistä havaittiin BMD-arvon aleneminen lannerangan nikamissa (L2-L4) 12 kuukauden hoitjakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dienogestilla tehdyt akuutin toksisuuden tutkimukset eivät osoittaneet akuuttien haittavaikutusten vaaraa tapauksessa, jossa päivittäinen terapeutinen annos otettiin tahattomasti moninkertaisena. Spesifistä antidootia ei ole. Päivittäin otettu 20–30 mg:n dienogestiannos (10–15 kertaa suurempi annos kuin Dienogest Stragen -tablettissa) 24 viikon käytön ajan oli erittäin hyvin siedetty.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: progestageenit; ATC-koodi: G03DB08

Dienogesti on nortestosteronijohdos, jolla ei ole androgeenisia vaikutuksia vaan ennemminkin noin kolmannes niistä antiandrogeenisista vaikutuksista, joita on todettu syproteroniasetaatilla. Dienogesti sitoutuu kohdun progesteronireseptoreihin affiniteetilla, joka vastaa vain 10 %:a progesteronin suhteellisesta affiniteetista. Vähäisestä affiniteetista huolimatta dienogestilla on voimakas progestiivinen vaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkittävää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Dienogesti vaikuttaa endometrioosiin vähentämällä estradiolin endogeenista tuotantoa ja vähentäen näin estradiolin troofisia vaikutuksia sekä eutooppiseen että ektooppiseen endometriumiin. Kun dienogestia annetaan jatkuvasti, se saa aikaan hypoestrogenisen, hypergestageenisen endokriinisen ympäristön aiheuttaen kohdun limakalvon kudoksen ensimmäisen desidualisaation, jota seuraa endometriosileesioiden surkastuminen.

Tietoja tehosta

Dienogest Stragen -valmisteen paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 198 endometriosipotilasta. Endometriosiin liittyvää lantiokipua mitattiin VAS-mittarilla eli kipujanalla (0–100 mm). Kolmen kuukauden Dienogest Stragen -hoidon jälkeen osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen ($\Delta=12,3$ mm; 95 % CI: 6,4 – 18,1; $p<0,0001$) ja kliinisesti merkittävä kivun väheneminen lähtötilanteeseen verrattuna (keskimääräinen alenema = $27,4$ mm \pm 22,9).

Kolmen kuukauden hoidon jälkeen endometriosiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 50 % tai enemmän ilman särkylääkkeiden samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 37,3 %:lla Dienogest Stragen -valmistetta käyttäneistä potilaista (lumelääke: 19,8 %); endometriosiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 75 % tai enemmän ilman särkylääkkeiden samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 18,6 %:lla Dienogest Stragen -valmistetta käyttäneistä potilaista (lumelääke: 7,3 %).

Tämän lumelääkekontrolloidun tutkimuksen avoin jatkotutkimus viittasi endometriosiin liittyvän lantiokivun jatkuvaan paranemiseen kun hoito jatkui enintään 15 kuukauden ajan.

Kuusi kuukautta kestäneestä, aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta saadut tulokset tukevat näitä lumelääkekontrolloituja tuloksia. Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa lääkettä verrattiin GnRH-agonistiin ja tutkimukseen osallistui 252 endometriosipotilasta.

Kolmessa tutkimuksessa, joissa yhteensä 252 potilasta sai päivittäin 2 mg dienogestia, todettiin endometriosileesioiden huomattava väheneminen 6 kuukauden hoidon jälkeen.

Pienessä tutkimuksessa (n = 8 annosryhmää kohti), päivittäisen 1 mg:n dienogestiannoksen osoitettiin saavan aikaan anovulatorisen tilan 1 kuukauden hoidon jälkeen. Dienogest Stragen -valmisteen raskaudenehkäisytehoa ei ole tutkittu laajemmissa tutkimuksissa.

Tiedot turvallisuudesta

Endogeeniset estrogeenipitoisuudet alenevat kohtalaisesti Dienogest Stragen -hoidon aikana. Tällä hetkellä ei ole saatavissa pitkäaikaisia tietoja luun mineraalitiheydestä (BMD) ja murtumariskistä Dienogest Stragen -valmisteen käyttäjillä. Luun mineraalitiheys arvioitiin 21 aikuispotilaalla ennen Dienogest Stragen -hoitoa ja 6 kuukautta sen jälkeen, eikä keskimääräinen mineraalitiheys ollut pienentynyt.

29 potilaalla, joita hoidettiin leuproreliiniasetaatilla, havaittiin keskimääräinen $4,04$ % \pm 4,84 alenema saman ajanjakson jälkeen (Δ ryhmien välillä = 4,29 %; 95 % CI: 1,93 – 6,66; $p<0,0003$).

Tavanomaisten laboratorioparametrien keskiarvoissa (mukaan lukien hematologia, veren koostumus, maksan entsyymit, lipidit ja HbA1C) ei havaittu merkitseviä muutoksia enintään 15 kuukautta kestäneen Dienogest Stragen -hoidon aikana (n=168).

Turvallisuus nuorilla

Dienogest Stragen -valmisteen turvallisuutta luun mineraalitiheyden (BMD) kannalta tutkittiin kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa 12 kuukauden ajan 111 nuorella naisella (12- $<$ 18-vuotiaita), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometrioosi. Keskimääräinen relatiivinen muutos lähtötilanteeseen nähden 103 potilaalla tehdyssä mittauksessa lannerangan (L2-L4) BMD-arvossa oli - 1,2 %. Potilaille, joilla havaittiin BMD-arvon alentumista, suoritettiin seurantamittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Seurantamittauksessa havaittiin BMD-arvon kasvu arvoon - 0,6 %.

Pitkäaikainen turvallisuus

Myyntiluvan hyväksymisen jälkeen tehtiin havainnollinen aktiivinen seurantatutkimus, jossa selvitettiin kliinisesti merkittävän, ensimmäistä kertaa ilmaantuvan tai pahenevan masennuksen ilmaantuvuutta ja anemian esiintymistä. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 27 840 naista, joille oli äskettäin määrätty endometriosiin hormonihoitoa, ja heitä seurattiin enintään 7 vuotta.

Yhteensä 3 023 naista aloitti hoidon 2 mg:n annoksella dienogestia, ja 3 371 naista aloitti hoidon muilla hyväksytyillä endometrioosilääkkeillä. Kun dienogestin käyttäjiä verrattiin muihin hyväksytyjä endometrioosilääkkeitä käyttäneisiin, uusien anemiatapausten sovitettu kokonaisriskisuhde oli 1,1 (95 %:n luottamusväli 0,4–2,6). Masennuksen osalta sovitettu riskisuhde oli 1,8 (95 %:n luottamusväli 0,3–9,4), kun dienogestia verrattiin muihin hyväksytyihin endometrioosilääkkeisiin. Dienogestin käyttäjien hieman suurentunutta masennusriskiä muiden endometrioosilääkkeiden käyttäjiin verrattuna ei voitu sulkea pois.

5.2 Farmakokinetiikka

- Imeytyminen

Suun kautta otettu dienogesti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa (47 ng/ml) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua yksittäisen annoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on noin 91 %. Dienogestin farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen annoksen vaihteluvälin ollessa 1–8 mg.

- Jakautuminen

Dienogesti sitoutuu seerumin albumiiniin eikä sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) tai kortikoidia sitovaan globuliiniin (CBG). 10 % seerumin kokonaislääkepitoisuudesta on vapaana steroidina, 90 % sitoutuu epäspesifisesti albumiiniin.

Dienogestin ilmeinen jakaantumistilavuus (Vd/F) on 40 l.

- Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu täydellisesti steroidien metabolielle tunnettujen reittien kautta, muodostaen endokriinisesti lähinnä inaktiivisia metaboliitteja. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella CYP3A4 on tärkein dienogestin metaboliassa vaikuttava entsyymi. Metaboliitit erittyvät hyvin nopeasti, joten muuttumattoman dienogestin osuus plasmassa on hallitseva.

Metabolinen puhdistuma seerumista Cl/F on 64 ml/min.

- Eliminaatio

Dienogestin seerumipitoisuudet laskevat kahdessa vaiheessa. Terminaaliselle jakautumisvaiheelle on tyypillistä noin 9–10 tunnin puoliintumisaika. Dienogesti poistuu metaboliitteina, jotka erittyvät virtsassa/ulosteessa suhteessa 3:1 kun dienogestia on otettu suun kautta 0,1 mg/kg. Virtsaan erittyneiden metaboliittien puoliintumisaika on 14 tuntia. Suun kautta annettuna noin 86 % annetusta annoksesta eliminoiduu 6 vuorokauden kuluessa, ja suurin osa tästä määrästä erittyy ensimmäisten 24 tunnin aikana enimmäkseen virtsan mukana.

- Vakaa tila

SHBG-pitoisuus ei vaikuta dienogestin farmakokinetiikkaan. Päivittäisen annoksen jälkeen lääkkeen pitoisuus seerumissa nousee noin 1,24-kertaiseksi saavuttaen vakaan tilan 4 vuorokauden hoidon kuluttua. Dienogestin farmakokinetiikka Dienogest Stragen -valmisteen toistuvan annon jälkeen voidaan ennustaa yksittäisen annoksen farmakokinetiikasta.

- Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Dienogest Stragen -valmistetta ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Dienogest Stragen -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin pidettävä mielessä, että sukupuolisteroidit voivat edistää tiettyjen hormoniriippuvien kudosten ja kasvainten kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Krospovidoni
Povidoni K25
Kolloidinen piidioksidi, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

AquaPolish valkoinen:
Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Hydrattu puuvillansiemenöljy
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14 valkoista kalvopäällysteistä tablettia on pakattu PVC (250 µm) - alumiini (20 µm) läpipainopakkaukseen.

Kaksi 14 tabletin läpipainopakkausta on tämän jälkeen pakattu PET (polyetylenitereftalaatti) / alumiini / PE (polyeteeni) -pussiin, joka suojaa tabletteja kosteudelta. Yksi tai kolme pussia on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 28 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39229

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dienogest Stragen 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg dienogest

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, rund, diameter på 7,1 mm och höjd på 3,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av endometrios.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Dienogest Stragen är en tablett dagligen utan uppehåll, helst tagen vid samma tid varje dag, med lite vätska efter behov. Tabletten kan tas med eller utan mat.

Tabletterna måste tas kontinuerligt, oberoende av vaginalblödning. När en förpackning är slut, ska nästa påbörjas utan uppehåll.

Behandlingen kan påbörjas varje dag i menstruationscykeln.

Behandlingen kan påbörjas vilken dag som helst i menstruationscykeln.

All hormonell antikonception måste avslutas innan behandling med Dienogest Stragen påbörjas. Vid behov av antikonception ska icke-hormonella preventivmetoder användas (t.ex. barriärmetod).

Glömd tablett

Effekten av Dienogest Stragen kan minska i händelse av glömda tabletter, vid kräkningar och/eller diarré (om det inträffar inom 3–4 timmar efter tablettintag). Om en eller flera tabletter glöms, ska kvinnan ta endast en tablett så snart hon kommer ihåg det, och sedan fortsätta vid vanlig tid nästa dag. En tablett som inte absorberats på grund av kräkningar eller diarré ska på samma sätt ersättas med en ny tablett.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Dienogest Stragen är inte indicerat för barn före menarche.

I klinisk studie utan kontrollgrupp undersöktes effekt och säkerhet under 12 månaders behandling av 111 unga kvinnor (12 till <18 år) med kliniskt misstänkt eller konstaterad endometrios (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Äldre

Det finns ingen relevant indikation för användning av Dienogest Stragen hos äldre.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dienogest Stragen är kontraindicerat hos patienter som har eller har haft allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inga data som tyder på att patienter med nedsatt njurfunktion behöver dosjustering.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Dienogest Stragen ska inte användas vid något av nedanstående tillstånd, som delvis baseras på information om andra läkemedel som enbart innehåller progestogen. Om något av dessa tillstånd skulle uppstå under användning av Dienogest Stragen, måste behandlingen omedelbart avbrytas:

- aktiv venös tromboembolisk sjukdom
- tidigare eller pågående arteriell och kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardinfarkt, cerebrovaskulär händelse, ischemisk hjärtsjukdom)
- diabetes mellitus med kärlkomplikationer
- tidigare eller pågående allvarlig leversjukdom så länge som leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- tidigare eller pågående levertumörer (benigna eller maligna)
- kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter
- odiagnostiserad vaginalblödning
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Eftersom Dienogest Stragen är ett läkemedel som innehåller enbart progestogen, kan man anta att de varningar och försiktighetsåtgärder som gäller vid användning av preparat som innehåller enbart progestogen också gäller vid användning av Dienogest Stragen, även om inte alla varningar och försiktighetsåtgärder baseras på fynd i kliniska studier med Dienogest Stragen.

Om något av de tillstånd/riskfaktorer som nämns nedan förekommer eller förvärras, bör en individuell riskanalys ske innan behandlingen med Dienogest Stragen påbörjas eller fortsätts.

- Allvarlig blödning från livmodern

Blödning från livmodern, till exempel hos kvinnor med uterin adenomyos eller uterint leiomyom kan förvärras vid användning av Dienogest Stragen. Om blödningen är riklig och långvarig, kan detta leda till anemi (allvarlig sådan i vissa fall). Om användningen leder till anemi bör man överväga att avbryta

behandlingen med Dienogest Stragen.

- Förändringar i blödningsmönstret

De flesta patienter som behandlas med Dienogest Stragen upplever förändringar i blödningsmönstret (se avsnitt 4.8).

- Cirkulationsstörningar

Baserat på epidemiologiska studier finns det lite belägg för ett samband mellan preparat innehållande enbart progestogen och en ökad risk för myokardinfarkt eller cerebral tromboemboli. Risken för kardiovaskulära eller cerebrala händelser har snarare samband med stigande ålder, hypertoni och rökning. Hos kvinnor med hypertoni kan risken för stroke vara något förhöjd vid användning av preparat som enbart innehåller progestogen.

Även om det inte är statistiskt signifikant, finns det några studier som indikerar en något ökad risk för venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli) i samband med användning av preparat innehållande enbart progestogen. Allmänt kända riskfaktorer för venös tromboemboli (VTE), såsom positiv personlig eller familjär anamnes (VTE hos syskon eller förälder i relativt unga år), ålder, fetma, långvarig immobilisering, omfattande kirurgi eller allvarligt trauma. Vid långvarig immobilisering rekommenderas att behandlingen med Dienogest Stragen avbryts (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och att behandlingen inte återinsätts förrän två veckor efter fullständig remobilisering.

Den ökade risken för tromboemboli i puerperiet måste övervägas.

Behandlingen ska omedelbart avbrytas om det finns symtom på eller misstanke om en arteriell eller venös trombotisk händelse.

- Tumörer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier rapporterade att det finns en något förhöjd relativ risk (RR=1,24) för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använde orala preventivmedel, i första hand preparat som innehåller både östrogen och progestogen. Den förhöjda risken försvinner gradvis under loppet av 10 år efter avslutad användning av orala kombinationspreparat. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor som är yngre än 40 år, är det förhöjda antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som använder eller nyligen har använt orala kombinationspreparat litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Risken för bröstcancerdiagnos hos användare av preparat innehållande enbart progestogen kan vara ungefär lika stor som vid användning av kombinationspreparat. För preparat som innehåller enbart progestogen baseras dock resultaten på mycket mindre användarpopulationer och är därmed inte så säkra som för kombinationspreparat. Dessa studier ger inte bevis på något orsakssammanhang. Det observerade mönstret med ökad risk kan bero på tidigare diagnos av bröstcancer hos användare av orala preventivmedel, de biologiska effekterna av orala preventivmedel eller en kombination av båda faktorerna. Den bröstcancer som diagnostiseras hos användare av orala preventivmedel tenderar att inte vara lika kliniskt framskriden som den cancer som diagnostiseras hos dem som aldrig har använt orala preventivmedel.

I sällsynta fall har benigna levertumörer och, i ännu mer sällsynta fall, maligna levertumörer rapporterats hos användare av hormonella substanser såsom den som ingår i Dienogest Stragen. I enstaka fall har dessa tumörer orsakat livshotande intraabdominella blödningar. Vid svåra smärtor i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som tar Dienogest Stragen, bör levertumör övervägas som differentialdiagnos.

- Osteoporos

Förändringar i bentäthet

Användningen av Dienogest Stragen hos barn och ungdomar (12 till <18 år) under en behandlingsperiod på 12 månader var förknippad med en minskad bentäthet i ländryggen (L2–L4). Den genomsnittliga relativa förändringen i bentäthet från baslinjen till avslutad behandling var -1,2 % med ett intervall mellan -6 % och 5 % (95 % KI: -1,70 % och -0,78 %, n=103). Upprepade mätningar vid 6 månader efter avslutad behandling i en undergrupp med minskade bentäthetsvärden visade en trend mot återhämtning. (Genomsnittlig relativ ändring från baslinjen: -2,3 % vid avslutad behandling och -0,6 % vid 6 månader efter avslutad behandling med ett intervall mellan -9 % och 6 % (95 % KI: -1,20 % och 0,06 % (n=60)). Minskad bentäthet är särskilt oroande under tonåren och i tidig vuxen ålder, en kritisk period av benbildning. Det är inte känt om minskad bentäthet i denna population kommer att minska maximal skelettäthet och öka risken för frakturer senare i livet. (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Hos patienter som löper ökad risk för osteoporos bör en grundlig risk/nytta-bedömning göras innan behandling med Dienogest Stragen påbörjas eftersom de endogena östrogennivåerna minskar något under behandling med Dienogest Stragen (se avsnitt 5.1).

Tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin, antingen från kosten eller från kosttillskott, är viktigt för benhälsan hos kvinnor i alla åldrar.

- Andra tillstånd

Patienter med anamnes på depression bör observeras noga och behandlingen bör avbrytas om allvarlig depression återkommer.

Dienogest tycks vanligtvis inte påverka blodtrycket hos normotensiva kvinnor. Om emellertid en kvarstående kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under användning av Dienogest Stragen, bör Dienogest Stragen sättas ut och hypertoni behandlas.

Återfall av kolestatisk gulsot och/eller pruritus som debuterat under graviditet eller tidigare användning av könssteroider kräver att Dienogest Stragen sätts ut.

Dienogest kan ha en liten effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans. Kvinnliga diabetiker, särskilt de med anamnes på graviditetsdiabetes, ska noggrant övervakas under tiden de tar Dienogest Stragen.

Kloasma kan förekomma i enstaka fall, särskilt hos kvinnor med anamnes på kloasma under graviditet. Kvinnor med tendens till kloasma bör undvika exponering för sol eller ultraviolett strålning under tiden de tar Dienogest Stragen.

Det är större sannolikhet för ectopiska graviditeter hos användare av preparat innehållande enbart progestogen än hos användare av orala kombinationspreparat. Hos kvinnor med anamnes på extrauterin graviditet eller försämrad äggledarfunktion ska därför beslut om användning av Dienogest Stragen fattas först efter en noggrann avvägning av fördelarna mot riskerna.

Kvarstående ovarialfolliklar (ofta kallade funktionella ovarialcystor) kan uppstå under användning av Dienogest Stragen. De flesta av dessa folliklar är asymtomatiska, även om vissa kan åtföljas av bäckensmärta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Dienogest Stragen

Progestogener, såsom dienogest, metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 3A4-systemet

(CYP3A4) som finns i tarmslemhinnan och levern. Därför kan läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4 påverka metaboliseringen av progestogen.

Ökad clearance av könshormoner på grund av enzyminduktion kan minska den terapeutiska effekten av Dienogest Stragen och orsaka biverkningar, t.ex. förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Minskad clearance av könshormoner på grund av enzyminhibition kan öka exponeringen för dienogest och orsaka biverkningar.

- Substanser som ökar clearance av könshormoner (minskar effekten genom enzyminduktion), t.ex.: fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen även oxkarbazepin, topiramid, felbamid, griseofulvin och produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Effekten av CYP3A4-induceraren rifampicin undersöktes hos friska postmenopausala kvinnor. Administrering av rifampicin samtidigt med östradiolvalerat-/dienogesttabletter gav signifikant sänkta koncentrationer vid steady state och minskad systemisk exponering för dienogest och östradiol. Den systemiska exponeringen för dienogest och östradiol vid steady state, mätt som AUC (0–24 h) minskade med 83 % respektive 44 %

- Substanser med varierande effekt på clearance av könshormoner:

När könshormoner administreras samtidigt med många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av progestinet öka eller minska. Nettoeffekterna av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevanta.

- Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):

Dienogest är ett substrat av cytokrom P450 (CYP) 3A4.

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av dienogest. Samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol resulterade i en 2,9-faldig ökning av AUC (0–24 h) för dienogest vid steady state. Samtidig administrering av den måttliga hämmaren erytromycin ökade AUC (0–24 timmar) för dienogest vid steady state med 1,6 gånger.

- Dienogest Stragens effekt på andra läkemedel

Baserat på inhibitionsstudier *in vitro* är en kliniskt relevant interaktion mellan dienogest och cytokrom P450-enzymmedierad metabolism av andra läkemedel osannolik.

- Interaktion med mat

Dienogest Stragens biotillgänglighet påverkas inte av en standardiserad, fettrik måltid.

- Laboratorietester

Användning av progestogener kan påverka resultaten av vissa laborietester, t.ex. biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom gränserna för normala laborietestvärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av dienogest hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Dienogest Stragen ska inte ges till gravida kvinnor eftersom det inte finns något behov av att behandla endometriosis under graviditet.

Amning

Behandling med Dienogest Stragen rekommenderas inte under amning

Det är okänt om dienogest utsöndras i modersmjölk. Djurstudier har visat på utsöndring av dienogest i mjölk från råttor.

Med utgångspunkt från den nytta som amningen innebär för barnet och den nytta som behandlingen innebär för kvinnan, måste beslut fattas huruvida man ska sluta med amningen eller avstå från behandling med Dienogest Stragen.

Fertilitet

Baserat på tillgängliga data, hämmas ägglossningen hos de flesta patienter som behandlas med Dienogest Stragen, men Dienogest Stragen är inte ett preventivmedel.

Vid behov av antikonception ska en icke-hormonell metod användas (se avsnitt 4.2).

Baserat på tillgängliga data, återgår menstruationscykeln till det normala inom 2 månader efter avslutad behandling med Dienogest Stragen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedel innehållande dienogest har inte observerats ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA. Den lämpligaste MedDRA- termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar är vanligare under de första månaderna efter påbörjad behandling med Dienogest Stragen och avtar vid fortsatt behandling. Det kan förekomma förändringar i blödningsmönstret, såsom stänklödningar, oregelbundna blödningar eller amenorré. Följande biverkningar har rapporterats hos användare av Dienogest Stragen. De oftast rapporterade biverkningarna vid behandling med Dienogest Stragen är huvudvärk (9,0 %), obehag i bröstet (5,4 %), nedstämdhet (5,1 %) och akne (5,1 %).

Dessutom upplever de flesta patienter som behandlas med Dienogest Stragen förändringar i blödningsmönstret. Blödningsmönstren har utvärderats systematiskt med utgångspunkt från patientdagböcker och analyserats med hjälp av WHO:s referensperiodmetod på 90 dagar. Under de första 90 dagarna av behandlingen med Dienogest Stragen observerades följande blödningsmönster (n=290; 100 %): Amenorré (1,7 %), infrekvent blödning (27,2 %), frekvent blödning (13,4 %), oregelbunden blödning (35,2 %), långvarig blödning (38,3 %), normal blödning, d.v.s. ingen av tidigare nämnda kategorier (19,7 %). Under den fjärde referensperioden observerades följande blödningsmönster (n=149; 100 %): Amenorré (28,2 %), infrekvent blödning (24,2 %), frekvent blödning (2,7 %), oregelbunden blödning (21,5 %), långvarig blödning (4,0 %), normal blödning d.v.s. ingen av tidigare nämnda kategorier (22,8 %). Förändringar i blödningsmönster rapporterades endast

sporadiskt som biverkningar av patienterna (Se Tabell 1, biverkningar).

I tabellen nedan sammanfattas de biverkningar som rapporterats för Dienogest Stragen i enlighet med MedDRAs organklassifiering (MedDRA-SOC). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande frekvens. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$). Frekvenserna baseras på samlade data från fyra kliniska prövningar, som inkluderade 332 patienter (100 %).

Tabell 1, biverkningar, kliniska fas III-prövningar, n=332

Organsystem (MedDRA)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Blodet och lymfsystemet		anemi
Metabolism och nutrition	viktökning	viktminskning ökad aptit
Psykiska störningar	nedstämdhet sömnstörning nervositet förlorad libido humörförändring	ångest depression humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk migrän	obalans i autonoma nervsystemet störd uppmärksamhetsförmåga
Ögon		torra ögon
Öron och balansorgan		tinnitus
Hjärtat		ospecifik cirkulationsstörning palpitationer
Blodkärl		hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné
Magtarmkanalen	illamående buksmärtor flatulens uppspänd buk kräkningar	diarré förstoppning bukbesvär gastrointestinal inflammation gingivit
Hud och subkutan vävnad	akne alopeci	torr hud hyperhidros klåda hirsutism onykoklas mjäll dermatit onormal hårväxt ljuskänslighetsreaktion pigmenstörningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärtor	skelettsmärter muskelpasmer smärtor i extremiteter tyngdkänsla i extremiteter
Njurar och urinvägar		urinvägsinfektion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	obehag i bröstet ovarialcystor värmevallningar uterin/vaginal blödning inklusive stänklöddningar	vaginal candidiasis vulvovaginal torrhet genital flytning bäckensmärter atrofisk vulvovaginit bröstknutor fibrocystisk bröstsjukdom

		bröstinduration
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteniska tillstånd irritabilitet	ödem

Minskad bentäthet

I en icke-kontrollerad klinisk studie med 111 unga kvinnor (12 till <18 år) som behandlades med Dienogest Stragen, hade 103 kvinnor resultat från bentäthetsmätningar. Ungefär 72 % av dessa studiedeltagare uppvisade en minskad bentäthet i ländryggen (L2-L4) efter 12 månaders användning (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akuta toxicitetsstudier på dienogest indikerade inte någon risk för akuta biverkningar vid oavsiktligt intag av många gånger den dagliga terapeutiska dosen. Det finns ingen specifik antidot. Dagligt intag av 20–30 mg dienogest (10–15 gånger högre dos än i Dienogest Stragen) under 24 veckors användning tolererades mycket bra.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: progestogener, ATC-kod: G03DB08

Dienogest är ett nortestosteronderivat utan androgen aktivitet, utan snarare med en antiandrogen aktivitet på ungefär en tredjedel av den hos cyproteronacetat. Dienogest binds till progesteronreceptorn i human uterus med endast 10 % av den relativa affiniteten för progesteron. Trots den låga affiniteten till progesteronreceptorn, har dienogest en stark progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har inte någon signifikant androgen, mineralkortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dienogest verkar på endometriosis genom att minska den endogena produktionen av estradiol och upphäver därigenom de trofiska effekterna av estradiol på både det eutopiska och ektopiska endometriet. Om dienogest ges kontinuerligt uppstår en hypoöstrogen, hypergestagen endokrin miljö, som orsakar initial decidualisering av endometrievävnaden, följt av atrofi av endometrielesioner.

Effektdata

Dienogest Stragens överlägsenhet över placebo visades i en 3-månaders studie som omfattade 198 patienter med endometriosis. Bäckensmärter i samband med endometriosis mättes på en Visuell Analog-skala (0–100 mm). Efter 3 månaders behandling med Dienogest Stragen kunde såväl en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % CI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) som en kliniskt signifikant smärtreduktion jämfört med baseline (genomsnittlig reduktion = 27,4 mm \pm 22,9) påvisas.

Efter 3 månaders behandling uppnåddes en minskning på 50 % eller mer av bäckensmärter i samband med endometriosis utan en motsvarande ökning av intaget av smärtstillande läkemedel hos 37,3 % av

patienterna som behandlades med Dienogest Stragen (placebo: 19,8 %); en minskning på 75 % eller mer av bäckensmärtor i samband med endometrios utan ökning av intaget av smärtstillande läkemedel uppnåddes hos 18,6 % av patienterna som behandlades med Dienogest Stragen (placebo: 7,3 %).

Den öppna förlängningen av denna placebokontrollerade studie tyder på en kontinuerlig förbättring av bäckensmärtor i samband med endometrios vid behandling i upp till 15 månader.

De placebokontrollerade resultaten stöddes av de resultat som påvisats i en 6-månaders aktiv-kontrollerad studie jämfört med en GnRH agonist som omfattade 252 patienter med endometrios.

Tre studier där totalt 252 patienter fick en daglig dos på 2 mg dienogest uppvisade en betydande minskning av endometrisk lesioner efter 6 månaders behandling.

I en liten studie (n = 8 per dosgrupp), har en daglig dos på 1 mg dienogest visat sig inducera en anovulation efter 1 månads behandling. Den kontraceptiva effekten hos Dienogest Stragen har inte studerats i några större studier.

Säkerhetsdata

Endogena estrogennivåer blir endast måttligt reducerade under behandling med Dienogest Stragen. För närvarande finns inga långtidsdata på bentäthet och risken för frakturer hos användare av Dienogest Stragen. Bentätheten bedömdes hos 21 vuxna patienter före och efter 6 månaders behandling med Dienogest Stragen och utan att tecken på en minskning av medelvärdet för bentätheten kunde ses.

Hos 29 patienter som behandlats med leuprorelinacetat (LA), noterades en minskning på i medeltal 4,04 % ± 4,84 efter samma period (Δ mellan grupper = 4,29 %; 95 % CI: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

Ingen signifikant effekt på vanliga laboratorieparametrar, inklusive hematologi, blodkemi, leverenzym, lipider och HbA1C observerades under behandling med Dienogest Stragen i upp till 15 månader (n=168).

Säkerhet hos barn och ungdomar

Säkerheten av Dienogest Stragen med avseende på bentäthet undersöktes i en icke-kontrollerad klinisk studie över 12 månader i 111 unga kvinnor (12 till <18 år) med misstänkt eller bekräftad endometrios. Den genomsnittliga relativa förändringen i bentäthet i ländryggen (L2-L4) från baslinjen, i de 103 patienterna med bentäthetsmätningar, var -1,2 %. I en undergrupp till patienterna med minskad bentäthet gjordes en uppföljande mätning 6 månader efter avslutad behandling, vilken visade en ökning i bentäthet till -0,6 %.

Långtidssäkerhet

En långvarig observationsstudie med aktiv uppföljning genomfördes efter marknadsföring för att undersöka incidensen av första tecken på eller försämring av kliniskt relevant depression och förekomsten av anemi. Totalt inkluderades 27 840 kvinnor med en nyligen föreskriven hormonterapi för endometrios i studien och följdes i upp till 7 år.

Totalt började 3 023 kvinnor studien med behandling av dienogest 2 mg och 3 371 patienter började studien med andra godkända läkemedel för endometrios. Den totala justerade riskkvoten för nya fall av anemi var 1,1 (95 % konfidensintervall: 0,4–2,6) bland patienter som fick dienogest jämfört med patienter som fick andra godkända läkemedel för endometrios. Den justerade riskkvoten för depression var 1,8 (95 % konfidensintervall: 0,3–9,4) med dienogest jämfört med andra godkända läkemedel för endometrios. En svag riskökning för depression kunde inte uteslutas bland de som använde dienogest jämfört med de som använde andra godkända läkemedel för endometrios.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Absorption

Oralt administrerat dienogest absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på 47 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter ett engångsintag. Biotillgängligheten är ca 91 %. Dienogests farmakokinetik är dosproportionell i dosområdet 1–8 mg.

- Distribution

Dienogest binds till serumalbumin och binds inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). 10 % av läkemedlets totala serumkoncentration utgörs av fri steroid, medan 90 % är ospecifikt bundet till albumin.

Dienogests skenbara distributionsvolym (Vd/F) är 40 l.

- Metabolism

Dienogest metaboliseras helt via de kända metabolismvägarna för steroider, genom bildning av endokrinologiskt huvudsakligen inaktiva metaboliter. Baserat på studier *in vitro* och *in vivo* är CYP3A4 det viktigaste enzymet vid metabolisering av dienogest. Metaboliterna utsöndras mycket snabbt, så att oförändrat dienogest är den dominerande fraktionen i plasma.

Metabolisk clearance från serum, Cl/F, är 64 ml/min.

- Eliminering

Serumnivåerna av dienogest sänks i två faser. Den slutliga dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på ca 9–10 timmar. Dienogest utsöndras i form av metaboliter via urin och feces i förhållandet ca 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Halveringstiden för utsöndring av metaboliter via urin är 14 timmar. Efter oral administrering elimineras ca 86 % av administrerad dos inom 6 dagar. Den största delen av denna mängd utsöndras inom de första 24 timmarna, huvudsakligen via urinen.

- Steady state-förhållanden

Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivåer. Efter dagligt intag ökar läkemedlets serumnivåer ca 1,24 gånger och uppnår steady state efter 4 dagars behandling. Dienogests farmakokinetik efter upprepad administrering av Dienogest Stragen kan förutsägas med hjälp av farmakokinetiken efter en engångsdos.

- Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Dienogest Stragen har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dienogest Stragen har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på konventionella studier av upprepad dostoicitet, gentoicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet. Man bör dock komma ihåg att könssteroider kan gynna tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse
Krospovidon
Povidon K25
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

AquaPolish vit:
Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Hydrogenerad bomullsfröolja
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14 vita filmdragerade tabletter är förpackade i PVC (250 µm) - aluminium (20 µm) blisterförpackning.

Två blisterförpackningar med 14 tabletter är därefter förpackade i en påse av PET (polyetylentereftalat) / aluminium / PE (polyeten) som skyddar tabletterna från fukt. En eller tre påsar är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 28 och 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39229

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.07.2021