

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sawis 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg dienogestia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 62,80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joissa yhdellä puolella on kaiverrus "G 93" ja toisella puolella "RG". Tablettien halkaisija on 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Endometrioosin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sawis-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 Sawis-hoidon aloittamista. Jos ehkäisyä tarvitaan, pitää käyttää muita ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja (esim. kondomia).

Tablettien unohtaminen

Sawis-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

Sawis-valmistetta ei ole indisoitu lapsille ennen menarkea.

2 mg:n dienogesti tablettien turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 12 kuukauden ajan kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 111 nuorta naista (12- < 18), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometrioosi (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat

Sawis-valmisteella ei ole relevanttia käyttöaihetta vanhuksille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Sawis-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

Sawis-valmistetta ei tule käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Nämä tilat on osittain johdettu tiedoista, jotka koskevat muita pelkkää progestageenia sisältäviä valmisteita. Jos jokin näistä tiloista ilmenee Sawis-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)
- sukuhormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Koska Sawis-valmisteessa on vain progestiinia, voidaan olettaa, että pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät varoitukset ja varotoimet soveltuvat myös Sawis-valmisteen käyttöön, vaikka kaikki nämä varoitukset ja varotoimet eivät perustu 2 mg:n dienogesti tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa saatuihin vastaavanlaisiin löydöksiin.

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

Vakava verinen vuoto kohdusta

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

Muutokset kuukautisvuodossa

Useimmat Sawis-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 ja aivojen verisuonitukoksen (aivohalvauksen) 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 Sawis-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 rintasyöpäriskien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskisiin koko elinaikana. 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 Sawis sisältää, käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Sawis-tablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Osteoporoosi

Muutokset luun mineraalitiheydessä (BMD)

2 mg:n dienogesti tablettien 12 kuukauden mittaiseen hoitojaksoon nuorilla (12–< 18-vuotiaat), liittyi luun mineraalitiheyden (BMD) pienenemistä lannerangan nikamissa (L2 – L4). Keskimääräinen relatiivinen muutos BMD-arvossa lähtötilanteesta hoidon päättämiseen 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, Sawis-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, koska endogeenisen estrogeenin pitoisuudet laskevat kohtalaisesti 2 mg:n dienogesti-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 Sawis-valmisteen käytön aikana kehittyä kuitenkin pitkäaikainen, kliinisesti merkitsevä hypertensio, Sawis-valmisteen käyttö on syytä lopettaa ja hoitaa verenpainetautiä.

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

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

Maksaläiskiä saattaa joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää altistumista auringolle ja ultraviolettisäteilylle Sawis-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, Sawis-valmisteen käytöstä on päätettävä arvioimalla tarkasti hoidon hyödyt ja riskit.

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

Laktoosi

Jokainen Sawis-tabletti sisältää 62,8 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Sawis-valmisteeseen

Progestiininien, 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 Sawis-valmisteen terapeuttista vaikutusta ja aiheuttaa haittavaikutuksia, esim. muutoksia vuotoprofiiliin.

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

Aineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktiosta johtuva tehon alentuminen), esim.; fenytoiini, barbituraatit, primidoni, karbamatsipiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini sekä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet. Entsyymi-induktion vaikutus voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä vasta muutaman viikon jälkeen. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktion vaikutus voi kestää noin 4 viikon ajan.

CYP3A4-entsyymien 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 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvot pienivät vastaavasti 83 % ja 44 %.

Aineita, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan

Yhtäaikaisesti käytettynä sukupuolihormonien kanssa, monet HIV-proteasi-inhibiittoreita ja ei-nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyymien estäjiä sisältävät lääkeyhdistelmät, mukaan lukien HCV-inhibiittoreita sisältävät yhdistelmät, voivat nostaa tai alentaa progesteriinin 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 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvossa. Dienogestin ja kohtalaisen inhibiittorin, erytromysiinin, yhtäaikainen annostelu nosti dienogestin vakaan tilan $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvon 1,6-kertaiseksi.

Sawis-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 Sawis-tablettien biologiseen hyötyosuuteen.

Laboratoriotutkimukset

Progesteriinin käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiini) 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. kohta 5.3).

Sawis-valmistetta ei pidä määrätä raskaana oleville naisille, koska endometrioosin hoitaminen ei ole tarpeen raskauden aikana.

Imetys

Sawis-hoitoa imetyksen aikana ei suositella.

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

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Sawis-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

Jos tarvitaan ehkäisyä, on käytettävä ei-hormonaalista menetelmää (ks. kohta 4.4).

Käytettävissä olevien tietojen perusteella kuukautiskierto palaa normaaliksi kahdessa (2) kuukaudessa Sawis-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 oheisessa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset ovat yleisempiä ensimmäisten kuukausien ajan 2 mg:n dienogesti -hoidon aloittamisen jälkeen ja vähenevät hoidon jatkuessa pitempään. Kuukautisvuodossa voidaan havaita muutoksia, esimerkiksi tiputteluvuotoa, epäsäännöllisiä vuotoja tai amenorreaa. 2 mg:n dienogest tablettien käyttäjillä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia. Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia 2 mg:n dienogesti-hoidon aikana ovat päänsärky (9,0 %), rintojen aristus (5,4 %), alakuloisuus (5,1 %) ja akne (5,1 %).

Lisäksi suurin osa 2 mg:n dienogesti-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 20 mg:n dienogesti-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 %). Neljännen 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 2 mg:n dienogesti tablettien 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 $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Veri ja imukudos		anemia
Aineenvaihdunta ja ravitus	painonnousu	painonlasku, lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset 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 kudos	akne, alopesia	kuiva iho, hyperhidroosi, kutina, hirsutismi, kynsien lohkeilu, hilse, dermatiitti, epänormaali karvankasvu, valoherkkyysoire, pigmentaatiohäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	luukipu, lihaskouristukset, kipu raajoissa, painavuuden tunne raajoissa
Munuaiset ja virtsatie		virtsatieinfektio

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

Luun mineraalitiheyden aleneminen

Kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen osallistuneista 111 nuoresta naisesta (12- < 18 -vuotiaat), joita hoidettiin 2 mg:n dienogesti tableteilla, 103:lle tehtiin luun tiheyden mittausta. Noin 72 prosentilla tutkimukseen osallistuneista henkilöistä havaittiin BMD-arvon aleneminen lannerangan nikamissa (L2-L4) 12 kuukauden hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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 antidoottia ei ole. Päivittäin otettu 20-30 mg:n dienogestiannos (10-15 kertaa suurempi annos kuin Sawis-tabletissa) 24 viikon käytön ajan oli erittäin hyvin siedetty.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, progestiinit, ATC-koodi: G03D B08

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 progestiininen 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 endometrioosileesioiden surkastuminen.

Tietoja tehosta

2 mg:n dienogesti tablettien paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 198 endometrioosipotilasta. Endometrioosiin liittyvää lantiokipua mitattiin VAS-mittarilla eli kipujanalla (0-100 mm). Kolmen kuukauden 2 mg:n dienogesti-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 endometrioosiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 50 % tai enemmän ilman särkylääkkeiden samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 37,3 %:lla 2 mg:n dienogesti tabletteja käyttäneistä potilaista (lumelääke: 19,8 %; endometrioosiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 75 % tai enemmän ilman särkylääkkeiden samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 18,6 %:lla 2 mg:n dienogesti tabletteja käyttäneistä potilaista (lumelääke: 7,3 %).

Tämän lumelääkekontrolloidun tutkimuksen avoin jatkotutkimus viittasi endometrioosiin 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 endometrioosipotilasta.

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. 2 mg:n dienogesti tablettien raskaudenehkäisytehoa ei ole tutkittu laajemmissa tutkimuksissa.

Tiedot turvallisuudesta

Endogeeniset estrogeenipitoisuudet alenevat kohtalaisesti 2 mg:n dienogesti-hoidon aikana.

Tällä hetkellä ei ole saatavissa pitkäaikaisia tietoja luun mineraalitiheydestä (BMD) ja murtumariskistä 2 mg:n dienogesti tablettien käyttäjillä. Luun mineraalitiheys arvioitiin 21 aikuispotilaalla ennen 2 mg:n dienogesti-hoitoa ja 6 kuukautta sen jälkeen, eikä keskimääräinen mineraalitiheys ollut pienentynyt. Kahdellakymmenelläyhdeksällä 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 2 mg:n dienogesti-hoidon aikana (n = 168).

Turvallisuus nuorilla

2 mg:n dienogesti tablettien 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 kasvua, arvoon -0,6 %.

Pitkäaikaisturvallisuus

Pitkäaikaisessa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä, havainnoivassa, aktiivisessa seurantatutkimuksessa tutkittiin ensimmäistä kertaa ilmenevän kliinisesti merkittävän masennuksen tai kliinisesti merkittävän masennuksen pahenemisen ilmaantumista sekä anemian ilmaantumista. Tutkimukseen otettiin yhteensä 27 840 naista, joille oli määrätty äskettäin hormonihoido endometrioosin. Tutkittavia seurattiin enintään 7 vuoden ajan.

Yhteensä 3 023 naista aloitti hoidon dienogesti 2 mg -reseptivalmisteella ja 3 371 naista muulla hyväksytyllä endometriosilääkkeellä. Korjattu kokonaisriskitehyyssuhde uuden anemian ilmaantumiselle oli 1,1 (95 % lv: 0,4–2,6), kun dienogestia saavia potilaita verrattiin muita hyväksytyjä endometriosilääkkeitä käyttäviin. Masennuksen riskiä koskeva korjattu riskitehyyssuhde oli 1,8 (95 % lv: 0,3–9,4), kun dienogestia verrattiin muihin hyväksytyihin endometriosilääkkeisiin. Lievästi suurentunutta masennuksen riskiä dienogestin käyttäjillä verrattuna muiden hyväksytyjen endometriosilääkkeiden käyttäjiin 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. Terminaaliseen jakautumisvaiheeseen 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 eliminoituu 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 2 mg:n dienogesti tablettien toistuvan annon jälkeen voidaan ennustaa yksittäisen annoksen farmakokinetiikasta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

2 mg:n dienogesti tabletteja ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

2 mg:n dienogesti tabletteja ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K-25
Krospovidoni (tyyppi A)
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28, 84 tai 168 Sawis 2 mg tablettia on pakattu vihreään, kovaan PVC/alumiini-kalenteriläpipainopakkaukseen, joka on kiinnitettävissä pahvipakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35836

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sawis 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg dienogest.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 62,80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita eller nästan vita, runda, platta tabletter med avfasade kanter, ingraverad med "G 93" på ena sidan och "RG" på andra sidan. Tabletternas diameter är 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av endometrios.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Sawis är en tablett om dagen 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.

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

Glömd tablett

Effekten av Sawis 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.

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrisk population

Sawis 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 Sawis hos äldre.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Sawis 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 Sawis, 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 Sawis 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 Sawis, även om inte alla varningar och försiktighetsåtgärder baseras på fynd i kliniska studier med dienogest 2 mg tablett.

Om något av de tillstånd/riskfaktorer som nämns nedan förekommer eller förvärras, bör en individuell risk/nyttaanalys ske innan behandlingen med Sawis påbörjas eller fortsätter.

Allvarlig blödning från livmodern

Blödning från livmodern, till exempel hos kvinnor med uterin adenomyos eller uterint leiomyom kan förvärras vid användning av Sawis. 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 Sawis.

Förändringar i blödningsmönstret

De flesta patienter som behandlas med Sawis 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 Sawis 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 orsakssamband. 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 Sawis. 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 Sawis, bör levertumör övervägas som differentialdiagnos.

Osteoporos

Förändringar i bentäthet.

Användningen av dienogest 2 mg tablett hos 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 Sawis påbörjas eftersom de endogena östrogennivåerna minskar något under behandling med dienogest 2 mg tablett (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 allvarig depression återkommer.

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

Återfall av kolestatisk gulsot och/eller pruritus som debuterat under graviditet eller tidigare användning av könssteroider kräver att Sawis 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 Sawis.

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 Sawis.

Det är större sannolikhet för ektopiska 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 Sawis fattas först efter en noggrann avvägning av fördelarna mot riskerna.

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

Laktos

Varje Sawis-tablett innehåller 62,80 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 Sawis

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 metabolismen av progestogen.

Ökad clearance av könshormoner på grund av enzyminduktion kan minska den terapeutiska effekten av Sawis 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, topiramater, felbamat, 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 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ 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 för 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 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ för dienogest vid steady state. Samtidig administrering av den måttliga hämmaren erytromycin ökade $AUC_{(0-24\text{ h})}$ för dienogest vid steady state med 1,6 gånger.

Sawis 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

Sawis 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 laborievärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Sawis ska inte ges till gravida kvinnor eftersom det inte finns något behov av att behandla endometrios under graviditet.

Amning

Behandling med Sawis rekommenderas inte under amning.

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

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amning eller avstå från behandling med Sawis efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Baserat på tillgängliga data, hämmas ägglossningen hos de flesta patienter som behandlas med Sawis, men Sawis 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 Sawis.

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 2 mg tablett och avtar vid fortsatt behandling. Det kan förekomma förändringar i blödningsmönstret, såsom stänklödnings, oregelbundna blödnings eller amenorré. Följande biverkningar har rapporterats hos användare av dienogest 2 mg tablett. De oftast rapporterade biverkningarna vid behandling med dienogest 2 mg tablett 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 2 mg tablett 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 2 mg tablett 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 2 mg tablett i enlighet med MedDRAs organklassifiering (MedDRA-SOC). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande frekvens. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		anemi
Metabolism och nutrition	viktökning	viktninskning, ökad aptit
Psykiska störningar	nedstämdhet, sömnstörning, nervositet, förlorad libido, humörförändring	ångest, depression, humörsvängningar

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga
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, pigmentstörningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärtor	skelettsmärtor, muskelspasmer, smärtor i extremiteter, tyngdkänsla i extremiteter
Njurar och urinvägar		urinvägsinfektion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	obehag i bröstet, ovarialcystor, värmevallningar, uterin/vaginal blödning, inklusive stänkeblödningar	vaginal candidiasis, vulvovaginal torrhet, genital flytning, bäckensmärtor, atrofisk vulvovaginit, bröstknutor, fibrocystisk bröstsjukdom, bröstinduration
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	asteniska tillstånd, irritabilitet	ödem

Minskad bentäthet

I en icke-kontrollerad klinisk studie med 111 unga kvinnor (12 till <18 år) som behandlades med dienogest 2 mg tablett, 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 Sawis) under 24 veckors användning tolererades mycket bra.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av könsorgan, gestagener, 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 endometrios 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, följd av atrofi av endometrielesioner.

Effektdata

Dienogest 2 mg tabletters överlägsenhet över placebo visades i en 3-månaders studie som omfattade 198 patienter med endometrios. Bäckensmärtor i samband med endometrios mättes på en Visuell Analog-skala (0–100 mm). Efter 3 månaders behandling med dienogest 2 mg tablett kunde såväl en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo (delta = 12,3 mm; KI: 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 bäckensmärtor i samband med endometrios utan en motsvarande ökning av intaget av smärtstillande läkemedel hos 37,3 % av patienterna som behandlades med dienogest 2 mg tablett (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 2 mg tablett (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 kontraktiva effekten hos dienogest 2 mg tablett har inte studerats i några större studier.

Säkerhetsdata

Endogena estrogennivåer blir endast måttligt reducerade under behandling med dienogest 2 mg tablett.

För närvarande finns inga långtidsdata på bentäthet och risken för frakturer hos användare av dienogest 2 mg tablett. Bentätheten bedömdes hos 21 vuxna patienter före och efter 6 månaders behandling med dienogest 2 mg tablett 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 % ± 4.8 efter samma period (delta mellan grupper = 4,29 %; 95 % KI: 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 2 mg tablett i upp till 15 månader (n=168).

Säkerhet hos ungdomar

Säkerheten av dienogest 2 mg tablett 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 långsiktig observationsstudie med aktiv övervakning har utförts efter godkännandet för försäljning för att undersöka incidensen av nydebuterad depression eller förvärrad kliniskt relevant depression samt nydebuterad anemi. Totalt 27 840 kvinnor som nyligen ordinerats hormonbehandling för endometrios rekryterades till studien och följdes upp under som längst 7 år.

Totalt 3 023 kvinnor började med dienogest 2 mg och 3 371 patienter började med andra godkända läkemedel mot endometrios. Total justerad riskkvot för nydebuterad anemi när man jämförde patienterna som fick dienogest med patienterna som fick andra godkända endometriosläkemedel var 1,1 (95 % KI: 0,4–2,6). Justerad riskkvot för depressionsrisk där man jämförde dienogest med andra godkända endometriosläkemedel var 1,8 (95 % KI: 0,3–9,4). En något ökad risk för depression hos de kvinnor som använde dienogest jämfört med användarna av andra godkända endometriosläkemedel kunde inte uteslutas.

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 specifikt 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 2 mg tablett kan förutsägas med hjälp av farmakokinetiken efter en engångsdos.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Dienogest 2 mg tablett har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Dienogest 2 mg tablett har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Man bör dock komma ihåg att könssteroider kan gynna tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon K-25
Krospovidon (typ A)
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28, 84, 168 Sawis 2 mg tabletter är förpackade i gröna, hårda PVC/Al-kalenderblistor i en kartong. 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

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57412

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-07-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.12.2021