

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dienogest Besins 2 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg dienogestia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 63 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai hieman kellertävä pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”D2”; toisella puolella ei ole merkintää. Tabletin halkaisija on noin 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Endometrioosin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Suun kautta.

Annostus

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

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

Tablettien unohtaminen

Dienogest Besins -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 Besins-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille ennen menarkea.

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

Iäkkäät potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Dienogest Besins-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dienogest Besins on vasta-aiheista potilaille, 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.

4.3 Vasta-aiheet

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

- Aktiivinen laskimon tromboembolinen sairaus
- Aiempi tai nykyinen valtimosairaus tai 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 normaaleiksi
- Tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt maksakasvain (hyvän- tai pahanlaatuinen)
- Sukupuolihormoniriippuvaiset 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 Dienogest Besins-valmisteessa on vain progestiinia, voidaan olettaa, että pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöön liittyvät varoitukset ja varotoimet soveltuvat myös Dienogest Besins-valmisteen käyttöön, vaikka kaikki nämä varoitukset ja varotoimet eivät perustu Dienogest Besins-tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa saatuihin vastaavanlaisiin löydöksiin.

Minkä tahansa alla mainitun tilan/riskitekijän ilmetessä tai pahentuessa on tehtävä yksilöllinen riski-hyötyanalyysi ennen kuin Dienogest Besins-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 Besins-valmisteen käytön myötä. Jos verenvuoto on voimakasta ja pitkään jatkuvaa, seurauksena saattaa olla anemia (joissakin tapauksissa vakava). Jos havaitaan anemiaa, on harkittava Dienogest Besins-hoidon keskeyttämistä.

- Muutokset kuukautisvuodossa

Useimmat 2 mg:n dienogestiannoksia käyttävät saavat naiset havaitsevat muutoksia kuukautisissaan (ks. kohta 4.8).

- Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisissa tutkimuksissa on löytenyt 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 Dienogest Besins-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 riskin lisäys 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 rintasyöpäriskiin 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 rintasyöpän 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 Besins sisältää, käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti

maksakasvaimen mahdollisuutta pitää harkita, jos Dienogest Besins-tablettien käyttäjällä on voimakasta ylivatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

- Osteoporoosi

Muutokset luun mineraalitiheydessä (BMD)

2 mg:n dienogestiannoksen käyttöön 12 kuukauden mittaisen hoitjakson ajan 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 % – 5 % (95 %:n luottamusväli: -1,70 % ja -0,78 %, n = 103. Uudelleenmittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä niillä koehenkilöillä, joilla BMD-arvo oli hoitjakson aikana alentunut, osoitti arvojen palautumista. (Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,3 % hoidon päättyessä ja -0,6 % kuuden kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaihteluväli -9 %, 6 % (95 %:n luottamusväli: -1.20 %, 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 elämänvaiheessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Potilailla, joilla on suurentunut osteoporoosin riski, Dienogest Besins-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, koska endogeenisen estrogeenin pitoisuudet laskevat kohtalaisesti Dienogest Besins-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 Besins-valmisteen käytön aikana kehittyi kuitenkin pitkäaikainen, kliinisesti merkitsevä hypertensio, Dienogest Besins-valmisteen käyttö on syytä lopettaa ja hoitaa verenpainetauti.

Dienogest Besins-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 Dienogest Besins-valmisteen käytön aikana.

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

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

- Laktoosi

Yksi Dienogest Besins-tabletti sisältää 63 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 Dienogest Besins-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 Besins-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, karbamatsepiini, 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-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 systeeminen vakaan tilan $AUC_{(0-24h)}$ pieneni 83 % ja estradiolin systeeminen vakaan tilan $AUC_{(0-24h)}$ pieneni 44 %.

- Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan:

Yhtäaikaisesti sukupuolihormoneiden kanssa käytettynä monet HIV-proteaaasi-inhibiittoreita ja ei-nukleosidisia 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.

- Aineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit)

Dienogesti on sytokromin P450 (CYP) 3A4 substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien mahdollisten interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon.

Dienogestin ja voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden samanaikainen käyttö voi suurentaa dienogestin pitoisuutta plasmassa.

Dienogestin ja voimakkaan CYP 3A4-entsyymi-inhibiittorin, ketokonatsolin, samanaikainen anto johti 2,9-kertaiseen kasvuun dienogestin vakaan tilan $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvossa. Dienogestin ja kohtalaisen inhibiittorin, erytromysiinin, yhtäaikainen annostelu suurensi dienogestin vakaan tilan $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvon 1,6-kertaiseksi

- *Dienogest Besins-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

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 dienogestitablettien biologiseen hyötyosuuteen.

- *Laboratoriotutkimukset*

Progestiinin käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdydraattiainevaihdunnan 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 oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Dienogest Besins-valmistetta ei pidä määrätä raskaana oleville naisille, koska endometriosisin hoitaminen ei ole tarpeen raskauden aikana.

Imetys

Dienogest Besins-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 Dienogest Besins-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

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

Käytettävissä olevien tietojen perusteella kuukautiskierto palaa normaaliksi 2 kuukaudessa Dienogest Besins-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-elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

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

Lisäksi suurin osa 2 mg:n dienogestiannosta saaneista potilaista havaitsee kuukautisvuotoonsa liittyviä muutoksia. Kuukautisvuodossa tapahtuneita muutoksia arvioitiin järjestelmällisesti potilaspäiväkirjojen avulla ja ne analysoitiin käyttäen WHO:n 90 päivän viitejaksomenetelmää. 2 mg:n dienogestiannoksen käytön ensimmäisten 90 päivän 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 dienogestiannoksen 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	Melko harvinainen
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 valoherkkyysoireet pigmentaatiohäiriö
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	luukipu lihaskouristukset kipu raajoissa painavuuden tunne raajoissa
Munuaiset ja virtsatie		virtsatieinfektio
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen aristus munasarjasta 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
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	asteeniset tilat ärtyneisyys	turvotus

Luun mineraalitiheyden aleneminen

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dienogestilla tehdyt akuuttia toksisuutta selvittävät 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 2 mg:n dienogestitablettissa) 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 progestiininen vaikutus *in vivo*. Dienogestilla ei ole merkitsevää androgeenista, mineralokortikoidista tai glukokortikoidista vaikutusta *in vivo*.

Dienogesti vaikuttaa endometriosiin 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:

2 mg:n dienogestitablettien 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 2 mg:n dienogestiannoksen käytön jälkeen osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen ($\Delta = 12.3$ mm; 95 %:n luottamusväli: 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 2 mg:n

dienogestiannosta käyttäneistä potilaista (lumelääke: 19,8 %; endometriosisiin liittyvä lantiokipu oli vähentynyt 75 % tai enemmän ilman särkylääkkeiden samanaikaisen käytön relevanttia lisääntymistä 18,6 %:lla 2 mg:n dienogestitabletteja käyttäneistä potilaista (lumelääke: 7,3 %).

Tämän lumelääkekontrolloidun tutkimuksen avoin jatkotutkimus viittasi endometriosisiin 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 endometriosisipotilasta.

Kolmessa tutkimuksessa, joissa yhteensä 252 potilasta sai päivittäin 2 mg dienogestia, todettiin endometriosisileesioiden 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. Dienogestin raskaudenehkäisytehoa ei ole tutkittu laajemmissa tutkimuksissa.

Tietoja turvallisuudesta

Endogeeniset estrogeenipitoisuudet alenevat kohtalaisesti 2 mg:n dienogestiannoksen käytön aikana. Tällä hetkellä ei ole saatavissa pitkäaikaisia tietoja luun mineraalitiheydestä (BMD) ja murtumariskistä 2 mg:n dienogestitablettien käyttäjillä. Luun mineraalitiheys arvioitiin 21 aikuispotilaalla ennen 2 mg:n dienogestiannoksen käyttöä ja 6 kuukautta sen jälkeen, eikä keskimääräinen mineraalitiheys ollut pienentynyt.

Kahdellakymmenelläyhdeksällä potilaalla, joita hoidettiin leuproreliiniasetaatilla, havaittiin keskimääräinen 4,04 % ± 4,84 alenema saman ajanjakson jälkeen (Δ ryhmien välillä = 4,29 %; 95 %:n luottamusväli: 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 dienogestiannoksilla toteutetun hoidon aikana (n = 168).

Turvallisuus nuorilla

2 mg:n dienogestiannoksen turvallisuutta luun mineraalitiheyden (BMD) kannalta tutkittiin kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa 12 kuukauden ajan 111 nuorella naisella (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli kliinisesti todettu tai epäilty endometriosisi. Keskimääräinen relatiivinen muutos lähtötilanteeseen nähden 103 potilaalla tehdyssä mittauksessa lannerangan (L2–L4) BMD-arvossa oli -1,2 %. Potilaille, joilla havaittiin BMD-arvon alentumista, tehtiin seurantamittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä. Seurantamittauksessa havaittiin BMD-arvon suurenemista 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 endometriosisiin 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 endometriosisiläkkeillä. Kun dienogestin käyttäjiä verrattiin muihin hyväksytyjä endometriosisilääkkeitä 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 endometriosisiläkkeisiin. Dienogestin käyttäjien hieman suurentunutta masennusriskiä muiden endometriosisiläkkeiden käyttäjiin verrattuna ei voitu

sulkea pois.

5.2 Farmakokineetiikka

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 farmakokineetiikka 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 (V_d/F) on 40 l.

Biotransformaatio

Dienogesti metaboloituu täydellisesti steroidien metabolialle 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 jakautumisvaiheelle on tyypillistä noin 9–10 tunnin puoliintumisaika. Dienogesti poistuu metaboliitteina, jotka erittyvät virtsaan/ulosteeseen 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 farmakokineetiikkaan. Päivittäisen annoksen jälkeen lääkkeen pitoisuus seerumissa nousee noin 1,24-kertaiseksi saavuttaen vakaan tilan 4 vuorokauden hoidon kuluttua. Dienogestin farmakokineetiikka 2 mg:n dienogestitablettien toistuvan annon jälkeen voidaan ennustaa yksittäisen annoksen farmakokineetikasta.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, 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

Laktoosimonohydraatti
Povidoni K30
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Dienogest Besins-tabletit on pakattu vihreään PVC-/-PVDC-Alu-läpipainopakkaukseen.

Pakkauskoot:
28, 84 ja 168 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires Besins International
3, rue du Bourg L'Abbe
75003 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37428

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.01.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dienogest Besins 2 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg dienogest.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 63 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till ljusgula, runda tabletter märkta med ”D2” på ena sidan. Den andra sidan har inga märkningar. Tabletternas diameter är cirka 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av endometrios.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

För oral användning.

Dosering

Doseringen av Dienogest Besins 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.

Behandlingen kan påbörjas vilken dag som helst i menstruationscykeln.

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

Glömd tablett

Effekten av Dienogest Besins 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 patientgrupper

Pediatrisk population

Dienogest Besins är inte indicerat för barn före menarche.

I klinisk studie utan kontrollgrupp undersöktes effekt och säkerhet hos dienogest 2 mg 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 patienter

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dienogest Besins 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.

4.3 Kontraindikationer

Dienogest Besins 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 Besins, 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 Besins 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 Besins, även om inte alla varningar och försiktighetsåtgärder baseras på fynd i kliniska studier med Dienogest Besins.

Om något av de tillstånd/riskfaktorer som nämns nedan förekommer eller förvärras, bör en individuell risk/nytta-analys ske innan behandlingen med Dienogest Besins 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 Dienogest Besins. 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 Besins.

- Förändringar i blödningsmönstret

De flesta patienter som behandlas med dienogest 2 mg 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 Besins 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 Dienogest Besins. 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 Besins, bör levertumör övervägas som differentialdiagnos.

- Osteoporos

Förändringar i bentäthet (BMD)

Användningen av dienogest 2 mg 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 vuxenålder, 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 Besins påbörjas eftersom de endogena östrogennivåerna minskar något under behandling med Dienogest Besins (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 Besins, bör Dienogest Besins sättas ut och hypertenin behandlas.

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

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 Besins.

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 Dienogest Besins fattas först efter en noggrann avvägning av fördelarna mot riskerna.

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

- Laktos

Varje Dienogest Besins-tablett innehåller 63 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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 Besins

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 Dienogest Besins 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, topiramet, felbamet, 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.

- *Dienogest Besins 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*

Biotillgängligheten av dienogest 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-/lipoproteinfractioner), 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).

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

Amning

Behandling med Dienogest Besins rekommenderas inte under amning.

Det är okänt om dienogest utsöndras i bröstmjölks. 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 Dienogest Besins 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 Dienogest Besins, men Dienogest Besins 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 Besins.

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 och avtar vid fortsatt behandling. Det kan förekomma förändringar i blödningsmönstret, såsom stänkeblödningar, oregelbundna blödningar eller amenorré. Följande biverkningar har rapporterats hos användare av dienogest 2 mg. 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 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 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 över biverkningar).

I tabellen nedan sammanfattas de biverkningar som rapporterats för dienogest 2 mg i enlighet med MedDRAs organklassificering (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
Blod 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 medias tinum		dyspné
Magtarmkanalen	illamående, buksmärter, 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	ryggsmärter	skelettsmärter muskelspasmer smärter i extremiteter tyngdkänsla i extremiteter
Njuror och urinvägar		urinvägsinfektion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	öbehag i bröstet, ovarialcystor, värmevallningar, uterin/vaginal blödning, inklusive stänklödningar	vaginal candidiasis vulvovaginal torrhet genital flytning bäckensmärter 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, 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 2 mg dienogest) 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 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. Bäckensmärter i samband med endometrios mättes på en Visuell Analogskala (0–100 mm). Efter 3 månaders behandling med dienogest 2 mg kunde såväl en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo (delta = 12,3 mm; CI: 6,4–18,1; $p < 0,0001$) som en kliniskt signifikant smärtreduktion jämfört med baslinjen (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 endometrios utan en motsvarande ökning av intaget av smärtstillande läkemedel hos 37,3 % av patienterna som behandlades med dienogest 2 mg (placebo: 19,8 %); en minskning på 75 % eller mer av bäckensmärter i samband med endometrios utan ökning av intaget av smärtstillande läkemedel uppnåddes hos 18,6 % av patienterna som behandlades med dienogest 2 mg (placebo: 7,3 %).

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

De placebokontrollerade resultaten stöddes av de resultat som påvisats i en 6-månaders aktivkontrollerad 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 2 mg tablett har inte studerats i några större studier.

Säkerhetsdata:

Endogena estrogennivåer blir endast måttligt reducerade under behandling med dienogest 2 mg. För närvarande finns inga långtidsdata på bentäthet och risken för frakturer hos användare av dienogest 2 mg. Bentätheten bedömdes hos 21 vuxna patienter före och efter 6 månaders behandling med dienogest 2 mg 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 i upp till 15 månader (n=168).

Säkerhet hos ungdomar

Säkerheten av dienogest 2 mg 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 specifikt bundet till albumin.

Dienogests skenbara distributionsvolym (V_d/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 metabolism 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

Povidon K30

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dienogest Besins tabletter är förpackade i grön PVD/PVDV-Al-blisters.

Förpackningsstorlekar:

28, 84 och 168 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

Laboratoires Besins International
3, rue du Bourg L'Abbe
75003 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37428

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

09.01.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2022