

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

Endometriosin 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.

Sawis-valmisteesta ei ole kokemusta yli 15 kk kestäneistä hidoista endometriosipotilailla.

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.

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 progesteronia 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 pahanlaatuinen)
- 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 2 mg:n dienogesti-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 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 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 2 mg:n dienogesti 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 päättymiseen oli -1,2 % vaihteluvälillä -6 % ja 5 % (IC 95 %: -1,70 % ja -0,78 %, n=103).

Uudelleenmittaus 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä niillä koehenkilöillä, joilla BMD-arvo oli hoitojakson aikana alentunut, osoitti arvojen palautumista. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta: -2,3 % hoidon päättyessä ja -0,6 % 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, vaihteluvälillä -9 % ja 6 % (IC 95 %: -1,20 % ja 0,06 % (n=60)).

BMD-arvon pieneneminen on erityisen huolestuttavaa nuorilla ja varhaisaikuisilla, jolloin luiden kasvu on kriittisessä vaiheessa. Ei tiedetä alentaako BMD-arvon lasku näissä ikäryhmissä luuston huippumassaa ja lisääkö se murtumariskiä myöhemmässä elämän vaiheessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Potilailla, joilla on suurentunut osteoporoosin riski, 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 verenpainetauti.

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 ultravioletisäteilylle 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.

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-valmisteseen

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 Sawis-valmisteiden 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.; fenytoini, 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-arvot (0–24 h) pienenevät vastaavasti 83 % ja 44 %.

Aineita, joilla on vaihtelevia vaikutuksia sukupuolihormonien puhdistumaan Yhtäaikaisesti käytettynä sukupuolihormonien kanssa, monet HIV-proteaasi-inhibiittoreita ja ei-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.

Aineita, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit) Dienogesti on sytokromin P450 (CYP) 3A4 substraatti.

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon.

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

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

Sawis-valmisteiden 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

Progestiinin 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, hiilihydraattien ja rasvojen pitoisuuksiin 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 2 mg:n dienogesti tabletti -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 jatkuaessa pitempään. Kuukautisvuodossa voidaan havaita muutoksia, esimerkiksi tiputteluvuotoa, epäsäännöllisiä vuotoja tai amenorreaa. 2 mg:n dienogesti 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 ravitsemus | 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, valoherkkyysoireyksi, 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 |
| Yleisoireet 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 hoitajakson 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 endometriosileesioiden surkastuminen.

Tietoja tehosta

2 mg:n dienogesti tablettien 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 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 endometriosiin 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 %; endometriosiin 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 endometriosiin liittyvän lantiokivun jatkuvaan paranemiseen, kun hoito jatkui enintään 15 kuukauden ajan.

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

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

Pienessä tutkimuksessa (n = 8 annosryhmää kohti), päivittäisen 1 mg:n dienogestiannoksen osoitettiin saavan aikaan anovulatorisen tilan 1 kuukauden hoidon jälkeen. 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 %.

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 hyötöosuus

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 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. Terminaaliselle jakautumisvaiheelle on tyypillistä noin 9-10 tunnin puoliintumisaika. Dienogesti poistuu metaboliitteina, jotka erittyvät virtsassa/ulosteessa suhteessa 3:1 kun dienogestia on otettu suun kautta 0,1 mg/kg. Virtsaan erittyneiden metaboliittien puoliintumisaika on 14 tuntia.

Suun kautta annettuna noin 86 % annetusta annoksesta 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/alumiiniläpipainopakkaukseen, joka on kiinnitettävässä 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

13.06.2019