

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİENOMET 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Dienogest..... 2 mg

Yardımcı maddeler: Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilen şeker).....60.93 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Yuvarlak ,düz, beyaz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Endometriyozis tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Günde 1 tablet alınmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tabletler vajinal kanama olup olmadığına bakılmaksızın, sürekli olarak alınmalıdır. Bir kutu bittiğinde, ara verilmeksizin bir başka kutuya başlanmalıdır. DİENOMET uzun dönemli kullanım içindir.

Uygulama şekli:

DİENOMET tercihen günün aynı saatinde, ihtiyaca göre yeterli miktarda sıvı ile birlikte alınmalıdır.

DİENOMET tek başına ya da yiyeceklerle birlikte alınabilir.

Tablet alımına siklusun herhangi bir gününde başlanabilir.

Unutulan tabletler:

Tabletlerin unutulması durumunda DİENOMET'in etkisi azalabilir. Bir ya da daha fazla tabletin unutulması durumunda, hatırlanır hatırlanmaz alınmalı ve daha sonraki günlerde olağan zamanında alınmaya devam edilmelidir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda öneriler:

Örneğin kusma ya da diyare gibi, şiddetli gastrointestinal rahatsızlıkların varlığında, tabletin emilimi tam olmayabilir. Eğer bir tablet alındıktan sonraki 3-4 saat içerisinde kusma ya da diyare ortaya çıkarsa, mümkün olan en kısa sürede yeni bir tablet alınmalıdır (replasman tableti).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği: Geçirilmiş ya da halen var olan ciddi karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda DİENOMET kontrendikedir. (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekliliğini gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Menarştan önce çocuklarda endike değildir. Klinik açıdan şüpheli ya da doğrulanmış endometriyozisi olan 111 adolesan (12-<18) kadın üzerinde gerçekleştirilen 12 ay süreli kontrollü olmayan klinik çalışmada DİENOMET'in etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Geriyatrik popülasyon: Geriyatrik popülasyonda DİENOMET'in kullanımı uygun değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kısmen, sadece progesteron içeren diğer preparatlar ile edinilen bilgiler temelinde, aşağıda listelenen tablolardan herhangi biri geçerliyse DİENOMET kullanılmamalıdır. DİENOMET kullanılmakta iken bu tablolardan herhangi biri ortaya çıkarsa, tedaviye derhal son verilmelidir.

- Aktif venöz tromboembolik hastalık,
- Arteriyel ve kardiyovasküler hastalıkların varlığı veya öyküsü (örn. miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı),
- Vasküler tutulumu olan diabetes mellitus,
- Karaciğer fonksiyon değerlerinin henüz normale dönmediği, geçirilmiş ya da halen var olan ağır karaciğer hastalığı,
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign ya da malign),
- Bilinen ya da kuşkuyla, cinsiyet hormonlarına bağlı maligniteler,
- Tanısı konulmamış vajinal kanama,
- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DİENOMET tedavisine başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon) Tedavi süresince, eğer korunma gerekli ise hastaların hormonal olmayan bir kontrasepsiyon yöntemi (ör. bariyer yöntemi) kullanmaları önerilir.

Kontrasepsiyon amacıyla sadece progesteron içeren preparatları kullananlar arasında gelişen gebeliklerde, kombine oral kontraseptif kullananlara göre ektopik gebelik görülme ihtimali daha fazladır. Bu nedenle, ekstrauterin gebelik öyküsü olan ya da tübal fonksiyonlarında bozukluk olan kadınlarda DİENOMET kullanımına ancak dikkatli bir yarar-risk karşılaştırması yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Aşağıda verilen uyarılar ve önlemlerin tamamı DİENOMET klinik çalışmalarındaki ilişkili bulgulara dayalı olmamakla birlikte, DİENOMET sadece progesteron içeren bir preparat olduğu için, bu tür/benzer preparatların kullanımındaki uyarılar ve önlemlerin DİENOMET kullanımı için de geçerli olduğu varsayılabilir.

Aşağıda belirtilen koşullar / risk faktörlerinden herhangi biri mevcutsa veya kötüleşirse, DİENOMET'e başlamadan ya da devam etmeden önce bireysel risk-yarar analizi yapılmalıdır.

Dolaşım hastalıkları:

Epidemiyolojik çalışmalarda, sadece progestagen preparatları ve miyokard enfarktüsü ya da serebral tromboembolizm risk artışı arasında bir bağıntıya yönelik veriler azdır. Kardiyovasküler ve serebral olay riski daha çok; ilerleyen yaş, hipertansiyon ve sigara ile bağıntılıdır. Hipertansiyonu olan kadınlarda inme riski, sadece progestagen içeren preparatlar ile hafifçe artabilir.

İstatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda, sadece progestagen içeren preparatlarının kullanımıyla ilişkili olarak venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm) riskinde hafif bir artış olabileceğine işaret edilmektedir. Venöz tromboembolizm (VTE) için genel kabul gören risk faktörleri, pozitif bir kişisel ya da aile öyküsü (bir kardeşte veya anne-babada göreceli olarak erken bir yaşta VTE), yaş, obezite, uzun süreli immobilizasyon, majör cerrahi ya da majör travmadır. Uzun dönemli immobilizasyon durumunda DİENOMET kullanımına son verilmesi (elektif cerrahi durumunda en az dört hafta öncesinden) ve tam bir remobilizasyon sağlandıktan iki hafta sonrasına kadar yeniden başlanmaması önerilmektedir.

Puerperium döneminde tromboembolizm riskinde artış olduğu dikkate alınmalıdır.

Arteriyel ya da venöz trombotik olay semptomları varsa, ya da bunlardan kuşkulanılıyorsa, tedavi derhal durdurulmalıdır.

Tümörler:

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta analizde, halen oral kontraseptif (OK; çoğunlukla östrojen- progestagen preparatları) kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri tanısı konulma göreceli riskinde hafif bir artış (RR = 1.24) olduğu bildirilmiştir. Bu risk fazlalığı, kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı kesildikten sonraki 10 yıl içerisinde aşamalı olarak kaybolmaktadır. Kırk yaş altındaki kadınlarda meme kanseri ender olduğu için, halen KOK kullanmakta olan ya da yakınlarda kullanmış olan kadınlardaki fazla meme kanseri tanısı sayısı, bütünsel meme kanseri riskine kıyasla küçüktür. Sadece progestagen preparatı kullanıcılarında meme kanseri tanısı konulma riski, muhtemelen, KOK ile ilişkili olan riske benzer boyutlardadır. Ancak sadece progestagen içeren preparatlar için, veriler çok daha küçük kullanıcı popölasyonlarına dayalıdır ve bu nedenle KOK'lar için olandan daha düşük kesinliktedir. Bu alışmalar nedenselliğe yönelik veri sağlamamaktadır. Gözlenen risk artışı paterni, OK kullanıcılarında meme kanseri tanısının daha erken konulmasına, OK'ların biyolojik etkilerine ya da bu ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir. OK kullanıcılarında tanısı konulan meme kanseri, hiç OK kullanmamış kadınlarda tanısı konulanlardan, klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimindedir.

DİENOMET'in içerdiği etkin madde gibi hormonal bileşikleri kullananlarda ender olgular şeklinde benign karaciğer tümörleri, ve çok daha ender olarak malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İzole olgularda bu tümörler, yaşamı tehdit edici intra-abdominal kanamalara yol açmıştır. DİENOMET alan kadınlarda şiddetli abdominal ağrı, karaciğerde büyüme veya batın içi kanama belirtileri ortaya çıktığında, tanıda karaciğer tümörü de dikkate alınmalıdır.

Kanama paterninde değişiklik:

DİENOMET tedavisi kadınların çoğunda menstrüel kanama paternini etkiler (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Adenomyozis uteri ya da uterin leiomyomata olan kadınlarda uterin kanama DİENOMET kullanımı ile tetiklenebilir. Eğer kanama şiddetli ve uzun süre devam ediyorsa, anemiye (bazı vakalarda ciddi) neden olabilir. Bu tür vakalarda DİENOMET'in kesilmesi düşünölmelidir.

Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) değişiklikler

DİENOMET'nin adolesanlarda (12 ila <18 yaş) 12 aylık bir tedavi süreci boyunca kullanımı, bel omurgasındaki (L2-L4) KMY'de azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda başlangıçtan tedavi sonuna (EOT) kadar gerçekleşen ortalama bağıl değişim-%1,2 olup,-%6 ile %5 arası bir aralıktadır (IC %95: - %1,70 ve -%0,78, n=103). KMY değerlerinde azalma görülen bir alt grupta EOT'den sonra 6 ayda tekrarlanan ölçüm iyileşmeye doğru bir eğilim göstermiştir. (Başlangıçtan itibaren ortalama bağıl değişim: aralık-%9 ile %6 arasında olmak üzere, EOT'de – %2,3 ve EOT'den 6 ay sonra – %0,6 (IC %95:-%1,20 ve %0,06 (n=60)) KMY kaybı, kemik büyümesinde kritik bir dönem olan adolesanlık ve erken erişkinlik boyunca yakından ilgilenilen bir konudur. Bu popülasyonda KMY azalmasının pik kemik kütleini azaltıp, yaşamın daha sonraki safhalarında kırılma riskini arttırıp arttırmayacağı bilinmemektedir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Osteoporoz riski yüksek olan hastalarda, DİENOMET ile tedavi sırasında endojen östrojen seviyeleri orta derecede düştüğü için DİENOMET başlatılmadan önce dikkatli bir risk yarar değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Gerek yemek rejimi gerekse takviyeler yoluyla yeterli kalsiyum ve D Vitamini alımı, her yaştan kadının kemik sağlığı için önemlidir.

Kemik mineral yoğunluğunda, yetişkinlerde azalma gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Diğer tablolar:

Depresyon öyküsü olan hastalar dikkatle gözlenmeli ve depresyon ciddi bir düzeyde tekrarlırsa ilaca son verilmelidir.

DİENOMET'in normotansif kadınlarda genel olarak kan basıncını etkilemediği görülmektedir. Ancak DİENOMET kullanımı sırasında klinik olarak belirgin ve kalıcı bir hipertansiyon gelişirse, DİENOMET'in kesilerek hipertansiyonun tedavi edilmesi önerilmektedir.

İlk kez bir gebelik esnasında veya önceki bir seks steroidi kullanımı sırasında ortaya çıkmış olan kolestatik sarılık ve/veya pruritusun nüksetmesi, DİENOMET kullanımına son verilmesini gerektirir.

DİENOMET periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. Diyabetik kadınlar, özellikle de gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olanlar, DİENOMET kullanımı sırasında dikkatle gözlenmelidir.

Özellikle öyküsünde kloazma gravidarum olan kadınlarda, bazen kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi taşıyan kadınlar, DİENOMET kullanırken güneşe maruz kalmaktan veya ultraviyole radyasyondan kaçınmalıdır.

DİENOMET kullanımı sırasında kalıcı over folikülleri (sıklıkla fonksiyonel over kistleri olarak adlandırılan) ortaya çıkabilir. Bu foliküllerin çoğu asemptomatiktir, ancak bazıları pelvik ağrı ile birlikte olabilir.

Laktoz:

Her bir DİENOMET tablet 60.93 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker) içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleranslı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Not: Potansiyel etkileşimlerin tanımlanması için birlikte kullanılan ilaçları reçete bilgisine başvurulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin DİENOMET ile etkileşimleri

Dienogest dahil progestagen içeren preparatlar esas olarak, hem intestinal mukoza hem de karaciğerde bulunan sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) sistemi tarafından metabolize edilirler. Bu nedenle CYP 3A4 indükleyicileri ya da inhibitörleri progestagen içeren ilaç metabolizmasını etkileyebilirler.

Enzim indüksiyonu nedeniyle seks hormonları klerensinin artması, DİENOMET'in terapötik etkisini azaltabilir ve istenmeyen etkiler ile sonuçlanabilir (örn. uterin kanama profilinde değişiklikler).

Enzim inhibisyonuna bağlı olarak seks hormonları klerensinin azalması, dienogeste maruz kalmayı artırabilir ve istenmeyen etkiler ile sonuçlanabilir.

Seks hormonu klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla etkililiğinin azalması) örn.: Fenitoin barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen oksakarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve Hypericum perforatu (St John's wort) içeren ürünler.

Enzim indüksiyonu tedaviden birkaç gün sonra bile görülebilir. Maksimum enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisi bırakıldıktan yaklaşık 4 hafta boyunca enzim indüksiyonu devam edebilir.

CYP3A4 indükleyicisi rifampisinin etkisi sağlıklı postmenopozal kadınlarda incelenmiştir. Rifampisinin estradiol valerat/dienogest tablet ile birlikte uygulanması, dienogest kararlı durum konsantrasyonları ve sistemik ilaç maruziyetinde anlamlı azalmalara yol açmıştır. Dienogestin kararlı durumdaki sistemik maruziyetleri, EAA (0-24 saat) olarak ölçüldüğü şekilde, %83 oranında azalmıştır.

Seks hormonu klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örneğin:

KOK ile birlikte uygulandığında birçok HIV proteaz inhibitörü ve HCV inhibitörleriyle kombinasyonları dahil nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Seks hormonu klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Dienogest bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 substratıdır.

Azol antifungaller (örn. itakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (örn. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve grefurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri, progesteronun plazma konsantrasyonunu artırabilir.

CYP3A4 inhibitörlerinin (ketokonazol, eritromisin) estradiol valerat/dienogest kombinasyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kararlı hal dienogest plazma seviyeleri yükselmiştir. Güçlü inhibitör olan ketokonazol ile birlikte uygulama dienogest için kararlı halde EAA değerinin (0-24 sa) 2,9 kat artmasına neden olmuştur. Orta güçteki inhibitör olan eritromisin ile birlikte uygulandığında, kararlı haldeki dienogestin EAA değeri (0-24sa) 1,62 kat artmıştır. Bu etkileşimlerin klinik önemi bilinmemektedir.

Dienogestin başka ilaçlar üzerindeki etkileri:

İn vitro inhibisyon çalışmaları temelinde, DİENOMET'nin, başka ilaçların sitokrom P450

enzimleri aracılıklı metabolizması ile klinik önem taşıyan etkileşim gösterme olasılığı pek bulunmamaktadır.

Yiyecekler ile etkileşim:

Yağdan zengin standart bir öğün, DİENOMET'nın biyoyararlanımını etkilememiştir.

Diğer etkileşim şekilleri:

Progestojenlerin kullanımı, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonun biyokimyasal parametreleri, (taşıyıcı) proteinlerin plazma seviyeleri (örn. kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları), karbonhidrat metabolizması parametreleri ve pıhtılaşma ve fibrinoliz parametreleri dahil bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar aralığında kalır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Eğer kontrasepsiyon gerekiyorsa, hormonal olmayan bir yöntem kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Mevcut verilere göre, DİENOMET tedavisi kesildikten 2 ay sonra menstrüel siklus normale dönmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dienogest kullanımına dair sınırlı veri vardır. Hayvan çalışmaları ve gebelik sırasında dienogeste maruz kalan kadınlardan elde edilen veriler gebelik, embriyonik / fetal gelişim, doğum ya da doğumdan sonraki gelişim açısından özel bir risk göstermemektedir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Bununla birlikte, **gebelik sırasında endometriyozisi tedavi etme gereği olmadığı için DİENOMET gebe kadınlara uygulanmamalıdır.**

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında DİENOMET kullanımı önerilmemektedir. Fizikokimyasal özellikleri ve hayvan verileri dienogest in anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Anne sütünü kesme ya da ilacı kullanmama kararı çocuk için anne sütünün yararı ve kadın için tedavinin yararı değerlendirilerek alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Mevcut verilere göre, DİENOMET tedavisi sırasında hastaların çoğunda ovülasyon baskılanmaktadır. Ancak, DİENOMET bir kontraseptif değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dienogest içeren ürünleri kullananlarda, araç ve makine kullanma becerileri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, DİENOMET tedavisine başlandıktan sonraki ilk aylar boyunca daha sıktır ve tedaviye devam edilmesiyle birlikte gerilerler. Kanama düzeninde; lekelenme, düzensiz kanama veya amenore gibi değişiklikler olabilir. Aşağıdaki istenmeyen etkiler DİENOMET kullananlarda bildirilmiştir.

DİENOMET tedavisiyle en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%9.0), göğüslerde rahatsızlık hissi (%5.4), depresif ruh hali (%5.1) ve akne (%5.1) olmuştur.

Ek olarak, DİENOMET ile tedavi edilen hastaların çoğu, menstrüel kanama düzeninde değişiklikler yaşamaktadır. Menstrüel kanama düzeni, hasta günlükleri kullanılarak sistematik olarak değerlendirilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 90 günlük referans dönemi yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. DİENOMET ile tedavinin ilk 90 günü boyunca aşağıdaki kanama düzenleri gözlenmiştir (n=290; %100): Amenore (%1,7), seyrek kanama (%27,2), sık kanama (%13,4), düzensiz kanama (%35,2), uzun süreli kanama (%38,3), önceki kategorilerden herhangi biri olmayan normal kanama (%19,7). Dördüncü referans dönemi sırasında aşağıdaki kanama düzenleri gözlenmiştir (n=149; %100): Amenore (%28,2), seyrek kanama (%24,2), sık kanama (%2,7), düzensiz kanama (%21,5), uzun süreli kanama (%4,0), önceki kategorilerden herhangi biri olmayan normal kanama (%22,8). Menstrüel kanama düzenindeki değişiklikler, hastalar tarafından sadece ara sıra advers olay olarak bildirilmiştir (bkz. Advers olaylar listesi).

Advers reaksiyonların sıklığı sistem organ sınıfları doğrultusunda aşağıda verilmektedir. Sıklık oranları klinik araştırma verilerine dayanmaktadır. Bu advers reaksiyonlar 4 klinik çalışmada kaydedilmiştir (n = 332).

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo alma

Yaygın olmayan: Kilo kaybı, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresif ruh hali, uyku bozuklukları, sinirlilik, libido kaybı, ruh halinde değişiklikler

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, ruh halinde dalgalanmalar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, migren

Yaygın olmayan: Otonom sinir sistemi dengesizliği, dikkat bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde kuruluk

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan dolaşım sistemi bozuklukları, palpasyonlar

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, abdominal ağrı, gastrointestinal gaz şikayeti, abdominal distansiyon, kusma
Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon, abdominal huzursuzluk, gastrointestinal enflamasyon, gingivitis

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne, alopesi

Yaygın olmayan: Deride kuruma, hiperhidroz, pruritus, hirsutizm, tırnaklarda kırılma, kepek, dermatit, anormal kıl büyümesi, fotosensitivite reaksiyonu, pigmentasyon bozukluğu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Kemik ağrısı, kas spazmları, ekstremitte ağrısı, ekstremitelerde ağırlık hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Göğüslerde rahatsızlık hissi, over kistleri, sıcak basmaları, uterin/vajinal kanama (lekeleme dahil)

Yaygın olmayan: Vajinal kandidiyazis, vulvovajinal kuruluk, genital akıntı, pelvik ağrı, atrofik vulvovajinit, memede kitle, fibrokistik meme hastalığı, memelerde endurasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Astenik tablolar, irritabilite Yaygın olmayan: Ödem

Advers reaksiyonlar

Uterin kanama düzensizlikleri:

Şu kanama paternleri gözlemlendi: Amenore, seyrek kanama, sık kanama, düzensiz kanama, uzamış kanama, normal kanama.

Kemik mineral yoğunluğunda azalma

DİENOMET ile tedavi edilen 111 adolesan kadınla (12 ila <18 yaş arası) yapılan kontrollü olmayan bir klinik araştırmada, hastaların 103'ünün KMY ölçümü yapıldı. Bu çalışma katılımcılarının yaklaşık %72'si, 12 aylık kullanımın ardından bel omurgasının (L2-L4) KMY'sinde bir azalma yaşamıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

DİENOMET ile yürütülen akut toksisite çalışmalarında, günlük terapötik dozun katlarının yanlışlıkla alınması durumunda akut advers etki riski gösterilmemiştir. Spesifik antidotu yoktur. Günde 20-30 mg dienogest alımı (DİENOMET dozajının 10 ile 15 katı), 24 haftalık kullanım süresince iyi tolere edilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestagen ATC kodu: G03DB08

Dienogest, androjenik etkisi olmayan, ama siproteron asetatın yaklaşık üçte biri ölçüsünde antiandrojenik aktivite gösteren bir nortestosteron türevidir. Dienogest insan uterusundaki progestagen reseptörlerine, progesteronun göreceli afinitesinin yalnızca %10'u ölçüsünde bağlanır. Progesteron reseptörüne karşı afinitesinin düşük olmasına karşın, dienogest in vivo ortamda güçlü bir progestojenik etkiye sahiptir. Dienogest in vivo ortamda, belirgin bir androjenik, mineralokortikoid ya da glukokortikoid aktivite göstermez.

Dienogest endometriyoziste, estradiolün hem ötopik hem de ektopik endometrium üzerindeki trofik etkilerini, endojen estradiol üretimini azaltarak ve böylelikle baskılayarak aktivite gösterir. Dienogest sürekli olarak verildiğinde, hipoöstrojenik, hipergestajenik bir endokrin ortam oluşturur; başlangıçta endometriyal dokunun desidualizasyonuna ve bunun arkasından endometriyotik lezyonların atrofisine yol açar. İmmünolojik ve anti-anjiyojenik etkileri gibi ilave özelliklerinin, dienogest in hücre proliferasyonu üzerindeki inhibitör aktivitesine katkıda bulunduğu görülmektedir.

Etkililik verileri:

DİENOMET'nin plaseboya karşı üstünlüğü, 198 endometriozis hastasını içeren 3 aylık bir çalışmada gösterildi. Endometrioz ile ilişkili pelvik ağrı Görsel Analog Skala (0-100 mm) ile ölçüldü. DİENOMET ile 3 aylık tedavinin ardından, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($\square = 12,3$ mm; %95GA: 6,4-18,1; $p < 0,0001$) ve başlangıça kıyasla klinik olarak anlamlı ağrı azalma (ortalama azalma = $27,4 \text{ mm} \pm 22,9$) gösterildi.

3 aylık tedaviden sonra, DİENOMET kullanan hastaların %37,3'ünde (plasebo: %19,8) eşzamanlı ağrı kesici ilaçlarda ilgili artış olmaksızın endometriyozise bağlı pelvik ağrısında %50 veya daha fazla azalma, DİENOMET kullanan hastaların %18,6'sında (plasebo: %7,3) eşzamanlı ağrı kesici ilaçlarda ilgili artış olmaksızın endometriyozise bağlı pelvik ağrıda %75 veya daha fazla azalma sağlanmıştır.

Bu plasebo kontrollü çalışmanın açık-tasarımlı uzatma döneminde, 15 aya kadar uzayan bir tedavi boyunca, endometriyozise bağlı pelvik ağrıdaki iyileşmenin sürekli olduğu önerilmektedir.

Günde 2 mg dienogest alan toplam 252 hastanın yer aldığı üç çalışmada, 6 ay süreli tedaviden sonra endometriyotik lezyonlarda önemli oranda azalma olduğu gösterilmiştir.

Küçük bir çalışmada (doz grubu başına $n=8$), günlük 1 mg dienogest dozunun 1 aylık tedaviden sonra bir anovulatuvar durumu indüklediği gösterilmiştir. DİENOMET, daha geniş çalışmalarda kontraseptif etkililik açısından test edilmemiştir.

Güvenlilik verileri:

DİENOMET tedavisi sırasında, endojen östrojen düzeyleri yalnızca orta derecede baskılanmaktadır.

Kemik mineral yoğunluğu, tedaviden önce ve tedaviden 6 ay sonra olmak üzere 21 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Ortalama kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmemiştir.

Leuprorelin asetat (LA) ile tedavi edilen 29 hastada, aynı dönemden sonra ortalama $4,04 \pm 4,84$ azalma kaydedildi (gruplar arasında = $4,29$; % 95 GA: $1,93 - 6,66$; $p < 0,0003$).

DİENOMET ile 15 aya kadar uzayan tedavi sırasında, hemataloji, kan kimyası, karaciğer enzimleri, lipidler ve HbA1C gibi standart laboratuvar parametreleri üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir ($n = 168$).

Adölesanlarda güvenlilik

DİENOMET'in KMY açısından güvenliliği, klinik olarak şüphelenilen veya doğrulanmış endometriyozisi olan 111 adolesan kadınla (12 ila <18 yaş) 12 ay boyunca yapılmış kontrollü olmayan bir klinik çalışmada incelenmiştir. KMY ölçümü yapılan 103 hastada bel omurgasının (L2-L4) KMY'sinde başlangıçtan itibaren görülen ortalama bağıl değişim - $1,2$ 'dir. KMY'sinde azalma görülen bir hastalar alt kümesinde, tedaviden 6 ay sonra bir takip ölçümü yapılmış ve KMY'de - $0,6$ 'ya kadar bir artış görülmüştür.

Uzun dönem güvenlilik

Klinik olarak anlamlı depresyonun ortaya çıkma veya kötüleşme ve aneminin ortaya çıkma insidansını araştırmak için ruhsat sonrası uzun dönemli gözlemsel aktif gözetim çalışması yürütülmüştür. Endometriyozis için yeni reçete edilen hormonal tedavi gören toplam 27.840 kadın çalışmaya alınmıştır ve 7 yıla kadar takip edilmiştir.

Toplam 3.023 kadın dienogest 2 mg reçetesi ile başlamış ve 3.371 hasta onaylanmış diğer endometriyozis ilaçları ile başlamıştır. Onaylanmış diğer endometriyozis ilaçlarını kullanan hastalarla dienogest hastalarını karşılaştıran, yeni anemi oluşumu için genel düzeltilmiş tehlike oranı 1,1 idi (%95 GA: $0,4 - 2,6$). Dienogest ve onaylanmış diğer endometriyozis ilaçlarını karşılaştıran depresyon riski için düzeltilmiş tehlike oranı 1,8 idi (%95 GA: $0,3-9,4$). Onaylanmış diğer endometriyozis ilaçlarını kullanan hastalara kıyasla dienogest kullanıcılarında biraz daha yüksek depresyon riski göz ardı edilememektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan dienogest hızla ve neredeyse tamamen emilir. Tek doz kullanımdan yaklaşık 1.5 saat sonra 47 ng/ml düzeyindeki doruk serum konsantrasyonları elde edilir. Biyoyararlanımı %91 civarındadır. 1-8 mg doz aralığında dienogestin farmakokinetiği dozla orantılıdır.

Dağılım:

Dienogest serum albüminine bağlanır, seks hormonu bağlayıcı globüline ya da kortikoid bağlayıcı globüline bağlanmaz. Serumdaki total ilaç konsantrasyonunun %10'u serbest steroid halinde bulunur, %90'ı ise albümine non-spesifik olarak bağlanmıştır.

Dienogestin görünür dağılım hacmi (V_d/F) 40 l'dir.

Biyotransformasyon:

Dienogest, bilinen steroid metabolizması yollarıyla tamamen metabolize olur ve çoğunlukla endokrinolojik yönden inaktif metabolitler oluşur. İn vitro ve in vivo çalışmalar temelinde, CYP 3A4, dienogest metabolizmasında rol oynayan başlıca enzimdir. Metabolitler çok çabuk atılır, dolayısıyla değişmemiş haldeki dienogest plazmadaki hakim fraksiyondur.

Serumdaki metabolik klerens oranı, Cl/F , 64 ml/dk'dır.

Eliminasyon:

Dienogest serum düzeyleri iki fazlı azalma gösterir. Terminal dispozisyon fazı yaklaşık 9-10 saatlik bir yarı ömür ile karakterizedir. Dienogest metabolitleri formunda atılır; oral 0.1 mg/kg uygulamadan sonra metabolitlerin atılımı, 3:1 düzeyinde üriner/fekal oran ile gerçekleşir. Üriner metabolitlerin atılım yarı ömrü 14 saattir. Oral uygulamadan sonra dozun yaklaşık %86'sı 6 gün içinde elimine edilir; atılan bu miktarın büyük bölümü ilk 24 saatte ve çoğunlukla idrar yoluyla gerçekleşmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dienogest farmakokinetiği, 1-8 mg'lık doz aralığında doz ile orantılıdır.

Dienogest'in farmakokinetiği seks hormonu bağlayıcı globülin düzeylerinden etkilenmez. Tekrarlı günlük uygulama ile, 4 günlük tedaviden sonra, ilaç serum düzeyleri yaklaşık 1.24 kat artarak kararlı durum koşullarına ulaşır. Tekrarlayan DİENOMET uygulamasından sonra dienogest farmakokinetiği, tek doz farmakokinetiğiyle tahmin edilebilir niteliktedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klasik tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları temelinde, klinik öncesi veriler insanlar için hiçbir özel risk göstermemektedir. Ancak seks steroidlerinin belirli hormon-bağımlı dokular ve tümörlerde büyümeyi artırdıkları unutulmamalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilen şeker)

Mısır nişastası

Povidon K-30

Bitkisel magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Alu folyo blisterde 28 tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kültür Mah. Nispetiye Cad. No:56

Akmerkez B Blok Kat:6 D:574

Etiler, Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/557

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 05.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ