

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Devicius® 2 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di dienogest.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse bianche, rotonde, di 7,1 mm di diametro e 3,4 mm di spessore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'endometriosi.

2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio di Devicius è di una compressa al giorno senza interruzione, da assumere preferibilmente ogni giorno alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido. La compressa può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Le compresse devono essere assunte in modo continuo indipendentemente dal sanguinamento vaginale. Quando una confezione è terminata deve iniziare la confezione successiva senza interruzione.

Non c'è esperienza del trattamento con Devicius per periodi superiori ai 15 mesi in pazienti con endometriosi. Il trattamento può essere iniziato in qualsiasi giorno del ciclo mestruale.

Qualsiasi trattamento ormonale contraccettivo va interrotto prima di iniziare Devicius. In caso di necessità contraccettiva, devono essere utilizzati metodi contraccettivi non ormonali (ad es. metodi di barriera).

Comportamento in caso di dimenticanza di una o più compresse:

L'efficacia di Devicius può essere ridotta in caso di dimenticanza di una o più compresse, vomito e/o diarrea (che si verifichi entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa). In caso di dimenticanza di una o più compresse, la donna deve prendere una sola compressa appena se ne ricorda, e quindi proseguire con l'assunzione il giorno successivo al solito orario. Una compressa non assorbita a causa di vomito o diarrea deve analogamente essere sostituita con un'altra compressa.

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Devicius non è indicato nelle bambine prima del menarca.

La sicurezza e l'efficacia di Devicius sono state valutate in uno studio clinico non controllato della durata di 12 mesi in 111 donne adolescenti (12-<18 anni) con endometriosi clinicamente sospetta o confermata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione geriatrica

Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso di Devicius nella popolazione geriatrica.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Devicius è controindicato nelle pazienti con grave malattia epatica in atto o pregressa (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non ci sono dati che suggeriscano la necessità di un adattamento posologico nelle pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Modo di somministrazione

Uso orale.

3. Controindicazioni

Devicius non deve essere usato in presenza di una delle condizioni sotto elencate, che derivano in parte da informazioni su altri medicinali a base di solo progestinico. Se una qualsiasi di tali condizioni si presenta durante l'uso di Devicius, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- patologia tromboembolica venosa attiva
- patologie arteriose e cardiovascolari, in atto o pregresse (ad esempio, infarto del miocardio, evento cerebrovascolare, cardiopatia ischemica)
- diabete mellito con interessamento vascolare
- grave malattia epatica in atto o pregressa a condizione che i valori della funzionalità epatica siano ritornati alla normalità
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- tumori maligni accertati o sospetti dipendenti dagli ormoni sessuali
- sanguinamento vaginale non diagnosticato
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Poiché Devicius è un medicinale a base di solo progestinico si può presumere che le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego per i medicinali a base di solo progestinico siano valide anche per Devicius sebbene non tutte le avvertenze e le precauzioni si basino su dati emersi negli studi clinici con Devicius.

Se una delle condizioni/fattori di rischio sotto riportate si presenta o peggiora, deve essere eseguita un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare o continuare il trattamento con Devicius.

- Gravi sanguinamenti uterini

I sanguinamenti uterini, per esempio in donne con adenomiosi o leiomiomi uterini, possono peggiorare con l'uso di Devicius. Se il sanguinamento è abbondante e continuo nel tempo, può condurre ad anemia (in alcuni casi grave). In caso di anemia, deve essere presa in considerazione l'interruzione di Devicius.

- Cambiamenti nel profilo di sanguinamento

La maggior parte delle pazienti trattate con Devicius va incontro a cambiamenti nel loro ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.8).

- Disturbi circolatori

Sulla base degli studi epidemiologici vi è una bassa evidenza che i medicinali a base di solo progestinico siano associati ad aumento del rischio di infarto del miocardio o di tromboembolismo cerebrale. Piuttosto, il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrali è correlato con l'aumentare dell'età, l'ipertensione ed il fumo. Nelle donne con ipertensione il rischio di ictus può essere leggermente aumentato dall'uso di medicinali a base di solo progestinico.

Alcuni studi indicano che ci può essere un lieve aumento del rischio, sebbene non statisticamente significativo di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) in associazione con l'uso di medicinali a base di solo progestinico. I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il tromboembolismo venoso (TEV) comprendono anamnesi personale o familiare positiva (TEV in un fratello o in un genitore in età relativamente precoce), età, obesità, immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore o traumi importanti. In caso di periodi prolungati di immobilizzazione è consigliabile sospendere l'uso di Devicius (almeno 4 settimane prima in caso di chirurgia elettiva) e non riprendere il trattamento fino a 2 settimane dopo una completa ripresa della mobilità.

Si deve considerare l'aumento del rischio di tromboembolismo durante il puerperio.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se si presentano sintomi di trombosi arteriosa o venosa o se si sospettano tali patologie.

- Tumori

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che esiste un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un carcinoma mammario in donne che usano contraccettivi orali (CO), soprattutto utilizzando i medicinali estro-progestinici. Questo incremento di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati (COC). Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Il rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella nelle utilizzatrici di medicinali a base di solo progestinico è paragonabile a quello associato con l'uso di COC. Tuttavia, per i medicinali a base di solo progestinico, i dati si basano su una popolazione di utilizzatrici più limitata e quindi risultano meno conclusivi rispetto a quelli relativi ai COC. Questi studi non dimostrano l'esistenza di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle utilizzatrici di CO, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di CO tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Raramente, sono stati riportati tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni nelle donne che assumono sostanze ormonali come quella contenuta in Devicius. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Il tumore epatico deve essere considerato nella diagnosi differenziale quando si verificano gravi dolori nella parte superiore dell'addome, ingrossamento epatico o segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono Devicius.

- Osteoporosi

Modifica della densità minerale ossea (BMD)

L'uso di Devicius nelle adolescenti (da 12 a <18 anni) durante un periodo di trattamento di 12 mesi è stato associato ad una riduzione della densità minerale ossea (BMD) nelle vertebre lombari (L2-L4). La variazione media relativa alla BMD dall'inizio alla fine del trattamento (EOT) è stata di -1.2% con un intervallo compreso tra -6% e 5% (IC 95%: -1.70% e -0.78%, n=103). Misurazioni ripetute 6 mesi dopo la fine del trattamento in un sottogruppo con valori ridotti di BMD hanno dimostrato una tendenza al recupero. (Un cambiamento relativo medio dall'inizio: -2.3% rispetto alla fine del trattamento e -0.6% a 6 mesi dopo la fine del trattamento con un intervallo compreso tra -9% e 6% (IC 95%: -1.20% e 0.06% (n=60)). La perdita di BMD è particolarmente preoccupante durante l'adolescenza ed il primo periodo dell'età adulta, un periodo critico dell'accrescimento osseo. Non è noto se la riduzione di BMD in questa popolazione ridurrà il picco di massa ossea ed aumenterà il rischio di fratture nei periodi successivi della vita (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Nelle pazienti ad aumentato rischio di osteoporosi deve essere eseguita un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare il trattamento con Devicius, poiché i livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente ridotti durante il trattamento con Devicius (vedere paragrafo 5.1).

Un'adeguata assunzione di calcio e Vitamina D, sia dalla dieta sia tramite degli integratori, è importante per la salute delle ossa nelle donne di tutte le età.

- Altre condizioni

Le pazienti con precedente anamnesi di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se la depressione si ripresenta in forma grave.

Generalmente il dienogest non sembra avere effetti sulla pressione arteriosa nelle donne normotese. Tuttavia, se durante l'uso di Devicius si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa che prolungata, è consigliabile sospendere l'assunzione di Devicius e trattare l'ipertensione.

La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione di Devicius.

Il dienogest può avere un lieve effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. Le donne diabetiche, in particolare quelle con un'anamnesi di diabete mellito gestazionale, devono essere monitorate accuratamente durante l'uso di Devicius.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di Devicius.

Le gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di medicinali a base di solo progestinico usati come anticoncezionali si manifestano con maggior probabilità in sede ectopica rispetto alle gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Pertanto, nelle donne con anamnesi di gravidanza extrauterina o con compromissione delle tube uterine, l'uso di Devicius deve essere deciso solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Durante l'uso di Devicius possono presentarsi follicoli ovarici persistenti (spesso riferiti come cisti ovariche funzionali). La maggior parte di questi follicoli è asintomatica, sebbene alcune volte possano essere accompagnati da dolore pelvico.

5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: si devono consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali utilizzati in concomitanza al fine di identificare potenziali interazioni.

- Effetti degli altri medicinali su Devicius

I progestinici incluso il dienogest vengono metabolizzati soprattutto dal sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizzato a livello della mucosa intestinale e nel fegato. Pertanto, gli induttori o gli inibitori del CYP3A4 possono influenzare il metabolismo del progestinico.

Un aumento della clearance degli ormoni sessuali dovuto ad induzione enzimatica può ridurre l'effetto terapeutico di Devicius con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati quali ad esempio cambiamenti del profilo del sanguinamento uterino.

Una riduzione della clearance degli ormoni sessuali dovuta ad inibizione enzimatica può aumentare l'esposizione al dienogest con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati.

- Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia diminuita per induzione enzimatica), ad esempio: fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina, e forse anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, e medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può permanere per circa 4 settimane.

L'effetto dell'induttore del CYP3A4 rifampicina è stato studiato in donne sane in postmenopausa. La co-somministrazione di rifampicina con compresse di estradiolo valerato/dienogest ha portato ad una significativa diminuzione delle concentrazioni allo stato stazionario e dell'esposizione sistemica al dienogest ed estradiolo. L'esposizione sistemica al dienogest e all'estradiolo allo stato stazionario, misurata dalla AUC (0-24 ore), è stata ridotta rispettivamente dell'83% e del 44%.

- Sostanze con effetto variabile sulla clearance degli ormoni sessuali.

Quando co-somministrati con ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse le combinazioni con inibitori dell'HCV possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

- Sostanze che riducono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici)

Il dienogest è un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

La rilevanza clinica di interazioni potenziali con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori enzimatici del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dienogest.

La cosomministrazione con il ketoconazolo potente enzima inibitore del CYP3A4 ha determinato un aumento dell'AUC (0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario di 2.9 volte. La somministrazione concomitante con eritromicina, inibitore moderato del CYP3A4, ha determinato un aumento dell'AUC (0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario di 1.6 volte.

- Effetti di Devicius su altri medicinali

Sulla base degli studi d'inibizione *in vitro*, appare improbabile un'interazione clinicamente rilevante del dienogest con il metabolismo di altri medicinali mediato dal sistema citocromo P450.

- Interazioni con il cibo

Un pasto standard con alto contenuto di grassi non ha influito sulla biodisponibilità di Devicius.

- Esami di laboratorio

L'uso di progestinici può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici) (ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche), i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori di riferimento di laboratorio.

6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati riguardanti l'uso del dienogest in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Devicius non deve essere somministrato a donne in gravidanza perché non c'è necessità di trattare l'endometriosi durante la gravidanza.

Allattamento

Il trattamento con Devicius durante l'allattamento non è raccomandato.

Non è noto se il dienogest sia escreto nel latte umano. I dati nell'animale dimostrano che il dienogest viene escreto nel latte di ratto.

La decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Devicius deve tenere conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sulla base dei dati disponibili, durante il trattamento con Devicius l'ovulazione è inibita nella maggior parte delle pazienti. Tuttavia, Devicius non è un contraccettivo.

Se è richiesta la contraccezione si deve usare un metodo non ormonale (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base dei dati disponibili, il ciclo mestruale ritorna alla normalità entro due mesi dalla cessazione del trattamento con Devicius.

7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Devicius medicinali non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

8. Effetti indesiderati

La presentazione delle reazioni avverse è basata su MedDRA.

Il termine più appropriato MedDRA è utilizzato per descrivere una specifica reazione e i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Gli effetti indesiderati si manifestano più comunemente durante i primi mesi dopo l'inizio del trattamento con Devicius, e tendono a diminuire con la prosecuzione del trattamento. Possono verificarsi cambiamenti delle caratteristiche del sanguinamento, come spotting, sanguinamenti irregolari o amenorrea. Nelle utilizzatrici di Devicius sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati durante il trattamento con Devicius sono cefalea (9,0%), fastidio mammario (5,4%), umore depresso (5,1%) e acne (5,1%).

Inoltre, la maggior parte delle pazienti trattate con Devicius si verificano modificazioni nel profilo del sanguinamento mestruale. I profili del sanguinamento mestruale sono stati valutati sistematicamente attraverso i diari delle pazienti e sono stati analizzati utilizzando il metodo del periodo di riferimento di 90 giorni come raccomandato dall'OMS. Durante i primi 90 giorni di trattamento con Devicius sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=290; 100%): amenorrea (1,7%), sanguinamento non frequente (27,2%), sanguinamento frequente (13,4%), sanguinamento irregolare (35,2%), sanguinamento prolungato (38,3%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (19,7%). Durante il quarto periodo di riferimento sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=149; 100%): amenorrea (28,2%), sanguinamento non frequente (24,2%), sanguinamento frequente (2,7%), sanguinamento irregolare (21,5%), sanguinamento prolungato (4,0%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (22,8%). Sono stati riportati cambiamenti nei profili del sanguinamento mestruale solo occasionalmente come evento avverso dalle pazienti (vedere la tabella degli eventi avversi).

Le frequenze delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (MedDRA SOCs) riportate con Devicius sono riassunte nella tabella sottostante. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Le frequenze derivano dai dati ottenuti da 4 studi clinici, che hanno coinvolto 332 pazienti (100%).

Tabella 1, tabella degli eventi avversi, negli studi clinici di fase III, N=332

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Patologie del sistema emolinfopoietico		anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumento di peso	diminuzione di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	umore depresso disturbo del sonno nervosismo perdita della libido cambiamento d'umore	ansia depressione sbalzi d'umore

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Patologie del sistema nervoso	cefalea emicrania	squilibri del sistema nervoso autonomo disturbo dell'attenzione
Patologie dell'occhio		secchezza oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto		tinnito
Patologie cardiache		disturbo aspecifico dell'apparatocircolatorio palpitazioni palpitazioni
Patologie vascolari		ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea
Patologie gastrointestinali	nausea dolore addominale flatulenza distensione addominale vomito	diarrea stitichezza senso di fastidio all'addome infiammazione gastrointestinale gengivite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne alopecia	secchezza della cute iperidrosi prurito irsutismo onicoclasi forfora dermatite crescita anomala dei capelli reazione di fotosensibilità disturbi della pigmentazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mal di schiena	dolore osseo spasmi muscolari dolore alle estremità pesantezza alle estremità
Patologie renali ed urinarie		infezione delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	senso di fastidio mammario ciste ovarica vampate di calore sanguinamento uterino/vaginale compreso lo spotting	candidiasi vaginale secchezza vulvovaginale secrezione genitale dolore pelvico vulvovaginite atrofica nodulo mammario mastopatia fibrocistica indurimento mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia irritabilità	edema

Riduzione della densità minerale ossea

In uno studio clinico non controllato su 111 donne adolescenti (da 12 a meno di 18 anni) che venivano trattate con Devicius, 103 sono state sottoposte a misurazioni della BMD. Approssimativamente il 72% delle partecipanti a questo studio ha avuto una riduzione della BMD a livello delle vertebre lombari (L2- L4) dopo 12 mesi di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

9. Sovradosaggio

Gli studi di tossicità acuta condotti con dienogest non indicano un rischio di effetti avversi acuti in caso di assunzione involontaria di un multiplo della dose terapeutica giornaliera. Non vi sono antidoti specifici. L'assunzione giornaliera di 20-30 mg di dienogest (10-15 volte superiore alla dose contenuta in Devicius) per un periodo di 24 settimane è stata molto ben tollerata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici, codice ATC: G03D08.

Dienogest è un derivato del nortestosterone privo di attività androgena ma dotato piuttosto di un'attività antiandrogena pari a circa un terzo di quella del ciproterone acetato. Dienogest si lega al recettore del progesterone dell'utero umano con un'affinità relativa pari a solo il 10% di quella del progesterone. Nonostante la sua bassa affinità per il recettore del progesterone, dienogest ha un potente effetto progestinico *in vivo*. Dienogest non ha una significativa attività androgena, mineralcorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

Dienogest agisce sull'endometriosi riducendo la produzione endogena di estradiolo e in tal modo sopprime gli effetti trofici dell'estradiolo sia sull'endometrio eutopico sia su quello ectopico. In seguito a somministrazione continua, dienogest crea un ambiente endocrino ipoestrogenico ed iperprogestinico, causando una iniziale decidualizzazione del tessuto endometriale seguita da atrofia delle lesioni endometriose.

Dati sull'efficacia

Uno studio della durata di 3 mesi condotto su 198 pazienti con endometriosi ha dimostrato la superiorità di Devicius rispetto al placebo. Il dolore pelvico associato all'endometriosi è stato misurato su una Scala Visuale Analogica (0-100 mm). Dopo 3 mesi di trattamento con Devicius è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo ($\Delta=12,3$ mm; 95% IC:6,4-18,1; $p<0,0001$) ed una riduzione clinicamente significativa del dolore rispetto al basale (riduzione media= $27,4$ mm \pm 22,9).

Dopo tre mesi di trattamento, una riduzione del dolore pelvico associato all'endometriosi di almeno del 50% senza aumento rilevante della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 37,3% delle pazienti trattate con Devicius (placebo: 19,8%); una riduzione del 75% o più del dolore pelvico associato

all'endometriosi senza aumento rilevante della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 18,6% delle pazienti trattate con Devicius (placebo: 7,3%).

Il prolungamento in aperto del medesimo studio controllato verso placebo ha suggerito un miglioramento continuo del dolore pelvico associato all'endometriosi per un periodo di trattamento fino a 15 mesi.

I risultati verso placebo sono supportati da **quelli** ottenuti in uno studio di confronto con un GnRH agonista della durata di 6 mesi condotto su 252 pazienti con endometriosi.

Tre studi condotti su un totale di 252 pazienti che hanno ricevuto una dose giornaliera di 2 mg di dienogest hanno dimostrato una riduzione importante delle lesioni endometriosiche dopo 6 mesi di trattamento.

In un piccolo studio (n=8 pazienti per dose), è stato dimostrato che una dose giornaliera di 1 mg di dienogest induce uno stato anovulatorio dopo 1 mese di trattamento. L'efficacia contraccettiva di Devicius non è stata valutata in studi più ampi.

Dati sulla sicurezza

I livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente soppressi durante il trattamento con Devicius.

Attualmente, non sono disponibili dati a lungo termine sulla densità minerale ossea (BMD) e sul rischio di fratture nelle utilizzatrici di Devicius. La BMD è stata valutata in 21 pazienti adulte prima e dopo sei mesi di trattamento con Devicius e non è stata osservata riduzione nella densità minerale ossea media.

In 29 pazienti trattate con leuprorelina acetato (LA), dopo lo stesso periodo di trattamento è stata riscontrata una riduzione media del $4,04\% \pm 4,84\%$ (Δ fra gruppi = 4,29%; 95% IC: 1,93 - 6,66; $p < 0,0003$).

Durante il trattamento con Devicius fino a 15 mesi (n=168) non sono state osservate alterazioni significative nei parametri standard di laboratorio (inclusendo parametri ematologici, ematochimici, enzimi epatici, lipidogramma, ed emoglobina glicata (HbA1C).

Sicurezza nelle adolescenti

La sicurezza di Devicius relativamente alla BMD è stata valutata in uno studio clinico non controllato durato 12 mesi e condotto su 111 donne adolescenti (da 12 a <18 anni) con endometriosi clinicamente sospetta o confermata. La variazione media relativa della BMD delle vertebre lombari (L2-L4) dall'inizio del trattamento in 103 pazienti è stata pari a -1.2%. In un sottogruppo di pazienti con BMD ridotta sono state effettuate misurazioni successive a 6 mesi dalla fine del trattamento e hanno dimostrato un aumento della BMD fino a -0.6%.

2. Proprietà farmacocinetiche

· Assorbimento

Dopo somministrazione orale dienogest viene rapidamente e quasi completamente assorbito. Concentrazioni sieriche di picco pari a 47 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 1 ora e mezza dall'ingestione di una compressa. La biodisponibilità è di circa il 91%. La farmacocinetica di dienogest è proporzionale alla dose entro l'intervallo di dosaggio di 1-8 mg.

· Distribuzione

Dienogest si lega all'albumina sierica e non alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG) né alla globulina che lega i corticoidi (CBG). Il 10% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, mentre il 90% è legato in modo aspecifico all'albumina.

Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) di dienogest è di 40 l.

- Biotrasformazione

Dienogest viene completamente metabolizzato attraverso le vie note del metabolismo degli steroidi, con formazione di metaboliti per la maggior parte privi di attività endocrina. Secondo studi in vitro ed in vivo, il CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo di dienogest. I metaboliti sono escreti molto rapidamente e di conseguenza dienogest immodificato risulta essere la frazione prevalente nel plasma.

La clearance metabolica dal siero C₁/F è di 64 ml/min.

- Eliminazione

I livelli sierici di dienogest diminuiscono con andamento bifasico. La fase terminale di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 9-10 ore. Dienogest è escreto sotto forma di metaboliti con un rapporto di escrezione urinaria/fecale di circa 3:1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg. L'emivita di escrezione dei metaboliti urinari è di 14 ore. In seguito a somministrazione orale approssimativamente l'86% della dose somministrata viene eliminato entro 6 giorni, la maggior parte di questa quantità è eliminata entro le prime 24 ore, soprattutto attraverso le urine.

- Condizioni allo stato stazionario

Le farmacocinetiche di dienogest non sono influenzate dai livelli di SHBG. In seguito ad assunzione giornaliera i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 1,24 volte raggiungendo lo stato stazionario dopo 4 giorni di trattamento. Le farmacocinetiche di dienogest dopo somministrazione ripetuta di Devicius possono essere calcolate dalla farmacocinetica della dose singola.

- Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

Devicius non è stato studiato in modo specifico in soggetti con funzionalità renale compromessa. Devicius non è stato studiato in soggetti con funzionalità epatica compromessa.

3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Tuttavia, si deve tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

1. Elenco degli eccipienti

Compresa:

Cellulosa microcristallina,
Amido di mais pregelatinizzato,
Crospovidone,
Povidone K25,
Silice colloidale, anidra,
Magnesio stearato.

Rivestimento:

AquaPolish bianco:
Ipromellosa,
Idrossipropilcellulosa,
Olio di semi di cotone, idrogenato,

Talco,
Titanio biossido (E171).

2. Incompatibilità

Non pertinente.

3. Periodo di validità

3 anni.

4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di conservazione.

5. Natura e contenuto del contenitore

Le 14 compresse bianche rivestite da film sono confezionate in un blister di PVC (250 µm)-Alluminio (20 µm).

Due blister di 14 compresse sono poi confezionati in una bustina in PET (Polietilene tereftalato)/Alluminio/PE (Polietilene), che protegge le compresse dall'umidità.

Una o tre bustine sono poi confezionate in un astuccio di cartone.

Confezioni da 28 e 84 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046307017 – “2 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PET/AL/PE

046307029 – “2 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PET/AL/PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.06.2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|
|

Agenzia Italiana del Farmaco