

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metrius 2 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2 mg de dienogest.

Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido contém 62,81 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, branco a ligeiramente amarelado, com a gravação “D2” num dos lados e um diâmetro de aproximadamente 7 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da endometriose.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração:

Via oral.

Posologia:

A dose de Metrius é de um comprimido por dia, sem interrupção, tomado de preferência à mesma hora todos os dias com um pouco de líquido, se necessário. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os comprimidos devem ser tomados continuamente, com ou sem hemorragia vaginal. Ao terminar uma embalagem, a seguinte deverá ser iniciada sem interrupção.

O tratamento pode ser iniciado em qualquer dia do ciclo menstrual.

Qualquer contraceção hormonal necessita de ser interrompida antes de iniciar Metrius. Se for necessária contraceção, deverão ser utilizados métodos não hormonais de contraceção (por ex., método de barreira).

Controlo de comprimidos esquecidos:

A eficácia de Metrius poderá ser reduzida no caso de esquecimento de comprimidos, de vômitos e/ou de diarreia (se ocorrerem no período de 3-4 horas após a toma do comprimido). No caso de esquecimento de um ou mais comprimidos, a mulher deverá tomar apenas um comprimido, logo que se lembrar, e deverá depois continuar no dia

seguinte à hora habitual. Um comprimido não absorvido devido a vômitos ou diarreia deverá igualmente ser substituído por um comprimido.

Informações adicionais em populações especiais

População pediátrica:

Metrius não é indicado em crianças antes da menarca. A segurança e eficácia de Metrius foram investigadas num ensaio clínico não controlado por 12 meses em 111 mulheres adolescentes (12 - <18) com endometriose clinicamente suspeita ou confirmada (ver secções 4.4 e 5.1).

População geriátrica:

Não existe uma indicação relevante para a utilização de Metrius na população geriátrica.

População geriátrica:

Não existe uma indicação relevante para a utilização de Metrius na população geriátrica.

Doentes com compromisso hepático:

Metrius é contraindicado em doentes com doença hepática grave presente ou com antecedentes desta doença (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso renal:

Não existem dados que sugiram a necessidade de um ajuste posológico em doentes com disfunção renal.

4.3 Contraindicações

Metrius não deverá ser utilizado na presença de qualquer uma das situações abaixo listadas, as quais foram parcialmente obtidas de informações sobre outras preparações só com progesterona. Se qualquer uma das situações ocorrer durante a utilização de Metrius, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado.

- perturbação tromboembólica venosa activa;
- doença arterial e cardiovascular, passada ou presente (por ex., enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquémica);
- diabetes mellitus com envolvimento vascular;
- presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham normalizado;
- presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- neoplasias malignas dependentes de hormonas sexuais conhecidas ou suspeitas;
- hemorragia vaginal não diagnosticada;
- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Como Metrius é uma preparação só com progestagénios, pode presumir-se que as advertências e precauções especiais de utilização de preparações só com progestagénios também são válidas para a utilização de Metrius, embora nem todas as advertências e precauções se baseiem em observações relacionadas de estudos clínicos com Metrius.

Se qualquer das situações/factores de risco abaixo mencionados estiver presente ou deteriorar-se, deverá ser efectuada uma análise risco-benefício individual antes de poder ser iniciado ou continuado o tratamento com Metrius.

Hemorragia uterina grave

A hemorragia uterina, por exemplo em mulheres com adenomiose uterina ou com leiomiomas uterinos, poderá ser agravada com a utilização de Metrius. Se a hemorragia for intensa e contínua com o decorrer do tempo, poderá causar anemia (grave em alguns casos). No caso de anemia, deverá ser considerada a descontinuação de Metrius.

Alterações no padrão de hemorragia

A maioria das doentes tratadas com Metrius apresenta alterações nos seus padrões de hemorragia menstrual (ver secção 4.8).

Perturbações circulatórias

Com base em estudos epidemiológicos, existe pouca evidência de uma associação entre preparações só com progestagénios e um risco acrescido de enfarte do miocárdio ou de tromboembolismo cerebral. Mais precisamente, o risco de acontecimentos cardiovasculares e cerebrais está relacionado com o aumento da idade, com a hipertensão e com o tabagismo. Em mulheres com hipertensão, o risco de acidente vascular cerebral poderá ser ligeiramente aumentado pelas preparações só com progestagénios.

Embora não estatisticamente significativo, alguns estudos indicam que poderá existir um risco ligeiramente aumentado de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar) associado à utilização de preparações só com progestagénios. Os factores de risco geralmente reconhecidos de tromboembolismo venoso (TEV) incluem antecedentes pessoais ou familiares positivos (TEV num irmão ou num parente numa idade relativamente jovem), idade, obesidade, imobilização prolongada, grande cirurgia ou traumatismo grave. No caso de imobilização prolongada, é aconselhável descontinuar a utilização de Metrius (no caso de cirurgia electiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não reiniciar o tratamento até duas semanas após remobilização completa.

Deve ter-se em consideração o risco aumentado de tromboembolia no puerpério.

O tratamento deverá ser imediatamente interrompido se existem sintomas ou suspeita de acontecimento trombótico arterial ou venoso.

Tumores

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos revelou que existe um risco relativo ligeiramente aumentado (RR = 1,24) de cancro da mama diagnosticado em mulheres que estejam a utilizar contraceptivos orais (COs), sobretudo as que utilizam preparações de estrogénios-progestagénios. O excesso de risco desaparece gradualmente durante os

10 anos seguintes após cessação da utilização de COs combinados (COCs). Como o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número excedente de diagnósticos de cancro da mama em utilizadoras correntes e recentes de COCs é pequeno em relação ao risco global de cancro da mama. O risco de cancro da mama diagnosticado em utilizadoras de preparações só com progestagénios tem possivelmente uma magnitude similar à do risco associado aos COCs. Contudo, nas preparações só com progestagénios, a evidência baseia-se em populações muito menores de utilizadoras e, portanto, é menos conclusiva do que nos COCs. Estes estudos não proporcionam evidência quanto à causalidade. O padrão observado de risco acrescido poderá ser devido a um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COs, aos efeitos biológicos dos COs ou a uma associação dos dois. Os cancros da mama diagnosticados em utilizadoras de COs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os cancros diagnosticados naquelas que nunca utilizaram COs.

Em casos raros, foram notificados tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de substâncias hormonais como a que está incluída em Metrius. Em casos isolados, estes tumores causaram hemorragias intra-uterinas com risco de vida. Um tumor hepático deverá ser considerado no diagnóstico diferencial no caso de ocorrência de dor intensa na região abdominal superior, de hipertrofia do fígado ou de sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que tomam Metrius.

Osteoporose

Alterações na densidade mineral óssea (DMO)

A utilização de Metrius em adolescentes (12 a <18 anos) durante um período de tratamento de 12 meses foi associada a uma diminuição na densidade mineral óssea (DMO) na espinha lombar (L2-L4). A mudança relativa média da DMO da linha de base até o final do tratamento (EOT) foi de - 1,2%, com um intervalo entre -6% e 5% (IC 95%: - 1,70% e - 0,78%, n = 103). Seis meses após a EOT num subgrupo com valores de DMO diminuídos, houve uma tendência de recuperação (alteração relativa média da linha de base: -2,3% na EOT e - 0,6% após 6 meses após a EOT, com intervalo entre -9% e 6% (IC 95%: -1,20% e 0,06% (n = 60).

A perda de DMO é especialmente importante durante a adolescência e o início da idade adulta, um período crítico do crescimento ósseo. Não se sabe se a diminuição da DMO nessa população reduzirá o pico de massa óssea e aumentará o risco de fratura mais tarde na vida. (ver secções 4.2 e 5.1)

Em doentes com risco aumentado de osteoporose, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o Metrius, porque os níveis endógenos de estrogénio diminuem moderadamente durante o tratamento com Metrius (ver secção 5.1).

A ingestão adequada de cálcio e vitamina D, seja da dieta ou de suplementos, é importante para a saúde óssea em mulheres de todas as idades.

Outras situações

As doentes, que têm antecedentes de depressão, deverão ser cuidadosamente observadas e o medicamento deverá ser descontinuado se a depressão recorrer com gravidade.

O dienogest geralmente parece não afectar a pressão sanguínea em mulheres normotensas. Contudo, no caso de se desenvolver uma constante hipertensão clinicamente significativa durante a utilização de Metrius, é aconselhável interromper Metrius e tratar a hipertensão.

A recorrência de icterícia colestática e/ou de prurido que ocorreram pela primeira vez durante a gravidez ou a utilização prévia de esteróides sexuais implica a descontinuação de Metrius.

O dienogest poderá ter um ligeiro efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose. As mulheres diabéticas, especialmente as que têm antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deverão ser cuidadosamente observadas enquanto tomam Metrius.

Ocasionalmente poderá ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma gravídico. As mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto tomam Metrius.

As gravidezes que ocorrem em utilizadoras de preparações só com progestagénios utilizadas para contracepção, têm uma maior probabilidade de ser ectópicas do que as gravidezes em utilizadoras de contraceptivos orais combinados. Por conseguinte, em mulheres com antecedentes de gravidez extra-uterina ou deficiência funcional das trompas, a utilização de Metrius deverá ser decidida só após uma avaliação cuidadosa dos benefícios em relação aos riscos.

Poderão ocorrer folículos ováricos persistentes (muitas vezes referidos por quistos funcionais do ovário) durante a utilização de Metrius. A maioria destes folículos são assintomáticos, embora alguns possam ser acompanhados de dor pélvica.

Lactose

Cada comprimido de Metrius contém 62,8 mg de lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose que seguem uma dieta sem lactose, deverão ter com consideração a quantidade presente em Metrius.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: As informações de prescrição de medicamentos concomitantes devem ser consultadas para identificar possíveis interações.

Efeitos de outros medicamentos sobre Metrius

Os progestagénios, incluindo o dienogest, são metabolizados principalmente pelo sistema do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizado tanto na mucosa intestinal como no fígado.

Portanto, os indutores ou os inibidores da CYP3A4 poderão afectar o metabolismo de fármacos progestagénicos.

Uma depuração aumentada de hormonas sexuais devido à indução enzimática poderá diminuir o efeito terapêutico de Metrius e poderá resultar em efeitos indesejáveis, por ex., alterações no perfil de hemorragia uterina.

Uma depuração diminuída de hormonas sexuais devido à inibição enzimática poderá aumentar a exposição ao dienogest e poderá resultar em efeitos indesejáveis.

- Substâncias que aumentam a depuração de hormonas sexuais (eficácia reduzida por indução enzimática), por exemplo:
fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também a oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina e produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução máxima de enzimas é geralmente observada dentro de algumas semanas. Após a interrupção da terapêutica, a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

O efeito do indutor da CYP 3A4, rifampicina, foi estudado em mulheres pós-menopáusicas saudáveis. A administração concomitante de rifampicina com comprimidos de valerato de estradiol/dienogest causou diminuições significativas das concentrações e das exposições sistémicas de dienogest e de estradiol no estado estacionário. As exposições sistémicas de dienogest e de estradiol no estado estacionário, medidas pela AUC_{0-24 h}, diminuíram respectivamente em 83% e 44%.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de hormonas sexuais:
Quando administrado concomitantemente com hormonas sexuais, muitas combinações de inibidores da protease do VIH e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo, incluindo combinações com inibidores do HCV, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas da progestina. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

- Substâncias que diminuem a depuração de hormonas sexuais (inibidores de enzimas)

Dienogest é um substrato da CYP3A4. A relevância clínica de possíveis interações com inibidores enzimáticos permanece desconhecida.

A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de dienogest. A administração concomitante com cetoconazol (forte inibidor da enzima CYP3A4) resultou num aumento na AUC (0-24h) no estado estacionário para o dienogest de 2,9 vezes. A administração concomitante de eritromicina (inibidor moderado) aumentou a AUC da dienogest no estado estacionário 1,6 vezes (0-24h)

Efeitos de Metrius noutros medicamentos

Com base em estudos de inibição *in vitro*, é improvável uma interação clinicamente relevante de dienogest com o metabolismo mediado pela enzima do citocromo P450 de outros medicamentos.

Interação com alimentos.

Uma refeição com alto teor de gordura não afetou a biodisponibilidade de Metrius.

Testes laboratoriais

A utilização de progestagénios pode influenciar os resultados de certos exames complementares de diagnóstico, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoideia e supra-renal e renal, os níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras) (por exemplo, globulina de ligação ao corticosteróide e frações lipídicas / lipoproteínas), parâmetros do metabolismo de hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As mudanças geralmente permanecem dentro dos valores laboratoriais normais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de dienogest em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Metrius não deve ser administrado a mulheres grávidas porque não existe a necessidade de tratar a endometriose durante a gravidez.

Amamentação

O tratamento com Metrius não é recomendado durante o aleitamento.

Desconhece-se se o dienogest é excretado no leite humano. Os dados em animais mostraram excreção de dienogest em leite de rato.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Metrius tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Com base nos dados disponíveis, a ovulação é inibida na maioria das doentes durante o tratamento com Metrius. Contudo, Metrius não é um contraceptivo.

Se for necessária contracepção, deverá ser utilizado um método não hormonal (ver secção 4.2).

Com base nos dados disponíveis, o ciclo menstrual volta ao normal dentro de 2 meses após a cessação do tratamento com Metrius.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em utilizadoras de produtos contendo dienogest.

4.8 Efeitos indesejáveis

A apresentação de efeitos indesejáveis é baseada no MedDRA.

O termo MedDRA mais apropriado é usado para descrever uma certa reação e seus sinónimos e condições relacionadas.

Os efeitos indesejáveis são mais frequentes durante os primeiros meses após o início do tratamento com Metrius, e desaparecem com a continuação do tratamento. Poderão haver alterações no padrão de hemorragia, como spotting, hemorragia irregular ou amenorreia. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em utilizadoras de Metrius. Os efeitos indesejáveis notificados com mais frequência sob o tratamento com Metrius são dor de cabeça (9,0%), desconforto mamário (5,4%), humor depressivo (5,1%) e acne (5,1%).

Além disso, a maioria das doentes tratadas com Metrius apresenta alterações no seu padrão de hemorragia menstrual. Os padrões de hemorragia menstrual foram avaliados sistematicamente utilizando diários das doentes e foram analisados utilizando o método do período de referência de 90 dias da OMS. Durante os primeiros 90 dias de tratamento com Metrius, foram observados os seguintes padrões de hemorragia (n=290; 100%): amenorreia (1,7%), hemorragia pouco frequente (27,2%), hemorragia frequente (13,4%), hemorragia irregular (35,2%), hemorragia prolongada (38,3%), hemorragia normal, isto é, nenhuma das categorias anteriores (19,7%). Durante o quarto período de referência, foram observados os seguintes padrões de hemorragia (n=149; 100%): amenorreia (28,2%), hemorragia pouco frequente (24,2%), hemorragia frequente (2,7%), hemorragia irregular (21,5%), hemorragia prolongada (4,0%), hemorragia normal, isto é, nenhuma das categorias anteriores (22,8%). As alterações nos padrões de hemorragia menstrual foram notificadas apenas ocasionalmente como acontecimento adverso pelas doentes (ver tabela de acontecimentos adversos)

As frequências de reacções adversas medicamentosas (RAM) segundo a terminologia das classes de sistemas de órgãos MedDRA notificadas com Metrius estão resumidas na tabela abaixo. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de frequência dentro de cada grupo de frequência. As frequências são definidas como frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As frequências são baseadas em dados agrupados de quatro ensaios clínicos, incluindo 332 doentes (100%).

Tabela 1, Tabela de reacções adversas, ensaios clínicos de fase III, N=332

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do		anemia
Doenças do metabolismo	aumento de peso	diminuição de peso apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico	humor depressivo perturbação do sono nervosismo perda da libido humor alterado	ansiedade depressão oscilações de humor
Doenças do sistema nervoso	cefaleia enxaqueca	desequilíbrio do sistema nervoso autónomo perturbação da atenção
Afecções oculares		secura dos olhos

Afecções do ouvido e do		acufenos
Cardiopatias		perturbação não específica do sistema circulatório palpitações
Vasculopatias		hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do		dispneia
Doenças gastrointestinais	náuseas dor abdominal flatulência distensão abdominal vômitos	diarreia obstipação desconforto abdominal inflamação gastrointestinal gingivite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	acne alopecia	pele seca hiperhidrose prurido hirsutismo onicoclasia caspa dermatite crescimento anormal de pêlos distúrbio de pigmentação por reação de fotossensibilidade
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	dor de costas	dor óssea espasmos musculares dor nos membros sensação de peso nos membros
Doenças renais e urinárias		infecção do tracto urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama	desconforto mamário quisto ovárico afrontamentos hemorragia uterina / vaginal incluindo spotting	candidíase vaginal secura vulvovaginal corrimento genital dor pélvica vulvovaginite atrofica massa mamária doença fibroquística da mama induração na mama
Perturbações gerais e alterações no local de administração	situações de astenia irritabilidade	edema

Diminuição da densidade mineral óssea

Num ensaio clínico não controlado com 111 mulheres adolescentes (12 a <18 anos) que foram tratadas com Metrius, 103 fizeram medições de DMO. Aproximadamente 72%

destes participantes do estudo experimentaram uma diminuição na DMO da espinha lombar (L2-L4) após 12 meses de utilização (ver seção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

Os estudos de toxicidade aguda realizados com dienogest não indicaram um risco de efeitos adversos agudos em caso de ingestão acidental de um múltiplo da dose terapêutica diária. Não existe um antídoto específico. Uma ingestão diária de 20 mg - 30 mg de dienogest (10 a 15 vezes a dose mais elevada de Metrius) durante 24 semanas de utilização foi muito bem tolerada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.1.3 Hormonas sexuais, estrogénios e progestagénios. Progestagénios.

Código ATC: G03DB08

O dienogest é um derivado da nortestosterona sem actividade androgénica, mas que possui uma actividade antiandrogénica que é cerca de um terço da actividade do acetato de ciproterona. O dienogest liga-se ao receptor da progesterona do útero humano com apenas 10% da afinidade relativa da progesterona. Apesar da sua baixa afinidade para o receptor da progesterona, o dienogest tem um efeito progestagénico forte *in vivo*. O dienogest não possui uma actividade androgénica, mineralocorticóide ou glucocorticóide significativa *in vivo*.

O dienogest actua na endometriose, diminuindo a produção endógena de estradiol e, deste modo, suprime os efeitos tróficos do estradiol tanto no endométrio eutópico como no ectópico. Quando administrado continuamente, o dienogest produz um ambiente endócrino hipoestrogénico e hipergestagénico que causa decidualização inicial do tecido endometrial seguida de atrofia das lesões endometrióticas.

Dados sobre a eficácia:

A superioridade de Metrius sobre o placebo foi demonstrada num estudo de 3 meses que incluiu 198 doentes com endometriose. A dor pélvica associada à endometriose foi medida pela Escala Analógica Visual (0-100 mm). Após 3 meses de tratamento com Metrius, demonstrou-se uma diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo ($\Delta = 12,3$ mm; IC 95%: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) e uma diminuição clinicamente significativa da dor em comparação com os valores iniciais (redução média = $27,4$ mm \pm 22,9).

Após 3 meses de tratamento, foi obtida uma diminuição da dor pélvica associada à endometriose igual ou superior a 50% sem aumento relevante da medicação analgésica concomitante em 37,3% das doentes com Metrius (placebo: 19,8%); foi obtida uma diminuição da dor pélvica associada à endometriose igual ou superior a 75% sem aumento relevante da medicação analgésica concomitante em 18,6% das doentes com Metrius (placebo: 7,3%).

O prolongamento aberto deste estudo controlado contra placebo sugeriu uma melhoria contínua da dor pélvica associada à endometriose para uma duração de tratamento até 15 meses

Os resultados controlados contra placebo foram suportados pelos resultados obtidos num estudo de 6 meses controlado contra activo versus um agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) que incluiu 252 doentes com endometriose.

Três estudos, que incluíram um total de 252 doentes, as quais receberam uma dose diária de 2 mg de dienogest, demonstraram uma diminuição substancial das lesões endometriósicas após 6 meses de tratamento.

Num estudo pequeno (n=8 por grupo de dose), mostrou-se que uma dose diária de 1 mg de dienogest induz um estado anovulatório após 1 mês de tratamento. Metrius não foi avaliado no que respeita à eficácia contraceptiva em estudos maiores.

Dados sobre segurança:

Os níveis de estrogénio endógeno são suprimidos moderadamente durante o tratamento com Metrius.

Actualmente, não estão disponíveis dados a longo prazo sobre a densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fracturas em utilizadoras de Metrius. A DMO foi avaliada em 21 doentes antes e após 6 meses de tratamento com Metrius e não se verificou diminuição da DMO média. Em 29 doentes tratadas com acetato de leuprorelina (LA), notou-se uma diminuição média da $4,04\% \pm 4,84\%$ após o mesmo período (Δ entre grupos = $4,29\%$; IC 95%: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Não foram observadas alterações significativas dos valores médios dos parâmetros laboratoriais padrão (incluindo hematologia, química sanguínea, enzimas hepáticas, lípidos e HbA1C) durante o tratamento com Metrius até 15 meses (n=168).

Segurança em adolescentes

A segurança de Metrius relativamente à DMO foi investigada em um ensaio clínico não controlado durante 12 meses em 111 mulheres adolescentes (12 a <18 anos) com endometriose clinicamente suspeita ou confirmada. A mudança relativa média na DMO da coluna lombar (L2-L4) em relação à linha de base nos 103 doentes com medição da DMO foi de -1,2%. Num subconjunto dos doentes com DMO diminuída, uma medida de acompanhamento foi realizada 6 meses após o final do tratamento e mostrou um aumento na DMO para -0,6%.

Segurança a longo prazo

Foi realizado, pós-aprovação, um estudo observacional de vigilância ativa a longo prazo para investigar a incidência de primeira ocorrência ou agravamento de depressão clinicamente relevante e ocorrência de anemia. Um total de 27.840 mulheres com uma terapia hormonal recém-prescrita para endometriose foram incluídas no estudo e acompanhadas por ou até 7 anos.

Um total de 3.023 mulheres começou com uma prescrição de dienogest 2 mg e 3.371 doentes começaram com outros medicamentos aprovados para endometriose. A taxa de risco global ajustada para novas ocorrências de anemia comparando os doentes com dienogest com os doentes de outros medicamentos aprovados para endometriose foi de 1,1 (IC 95%: 0,4 - 2,6).

A taxa de risco ajustada para o risco de depressão comparando dienogest e outros medicamentos aprovados para endometriose foi de 1,8 (IC 95%: 0,3-9,4). Não foi possível excluir um risco ligeiramente aumentado de depressão em utilizadoras de dienogest em comparação com utilizadoras de outros medicamentos aprovados para a endometriose.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O dienogest administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido. Concentrações séricas máximas de 47 ng/ml são atingidas cerca de 1,5 horas após ingestão única. A biodisponibilidade é de cerca de 91%. A farmacocinética do dienogest é proporcional à dose no intervalo de doses de 1 mg – 8 mg.

Distribuição

O dienogest liga-se à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG - sex hormone binding globuline) nem à globulina de ligação aos corticóides (CBG - corticoid binding globuline). 10% da concentração total sérica do fármaco está presente sob a forma do esteróide livre e 90% está ligada de forma não específica à albumina. O volume de distribuição aparente (Vd / F) do dienogest é de 40 l.

Metabolismo

O dienogest é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo dos esteróides, com a formação de metabolitos, na sua maioria endocrinologicamente inactivos. Com base em estudos in vitro e in vivo, a CYP3A4 é a principal enzima

envolvida no metabolismo de dienogest. Os metabolitos são eliminados muito rapidamente de tal modo que o dienogest inalterado é a fracção dominante no plasma.

A taxa de depuração metabólica do soro (Cl/F) é de 64 ml/min.

Eliminação

Os níveis séricos de dienogest diminuem em duas fases. A fase terminal da curva é caracterizada por uma semi-vida de aproximadamente 9-10 horas. O dienogest é eliminado na forma de metabolitos que são eliminados numa razão urinária:feecal de cerca de 3:1 após administração oral de 0,1 mg/kg. A semi-vida de eliminação de metabolitos urinários é de 14 horas. Após administração oral, aproximadamente 86% da dose administrada é eliminada em 6 dias, sendo a maior parte desta quantidade eliminada nas primeiras 24 horas, principalmente na urina.

Condições no estado estacionário

A farmacocinética do dienogest não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos de fármaco aumentam cerca de 1,24 vezes atingindo condições de estado estacionário após 4 dias de tratamento. Pode prever-se a farmacocinética do dienogest após administração repetida de Metrius a partir da farmacocinética de dose única.

Farmacocinética em populações especiais

Metrius não foi especificamente estudado em doentes com disfunção renal.

Metrius não foi estudado em indivíduos com disfunção hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. Contudo, deve ter-se presente que os esteróides sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos e tumores hormonodependentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Crospovidona
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Amido de milho pré-gelatinizado
Povidona K 30
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em embalagens blister constituídas cloreto de polivinil (PVC) verde revestido com cloreto de polivinilideno (PVDC) e por folhas metálicas de alumínio (Alu).

Apresentações:

28, 84 e 168 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LifeWell Pharmaceutical & Healthcare

Largo da Feira dos 27, n° 498

Oliveira de Azeméis

3700-786 Nogueira do Cravo

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n° 5797436 no INFARMED, I.P. - 28 comprimidos

Registo n° 5797444 no INFARMED, I.P. - 84 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO