Probella *(Dienogestum)*. **Skład i postać:** Każda tabletka zawiera 2 mg dienogestu (Dienogestum). Tabletka. Białe, okrągłe tabletki o średnicy 5 mm. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 60,9 mg laktozy jednowodnej. **Wskazania:** Leczenie endometriozy. **Dawkowanie i sposób podawania:** : Produkt leczniczy Probella stosuje się podając jedną tabletkę dziennie bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek. Tabletkę należy zażywać najlepiej o stałej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu. Tabletkę można zażywać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy zażywać ciągle, bez względu na krwawienie z pochwy. Po skończeniu jednego opakowania następne należy rozpocząć od razu, nie stosując przerw w przyjmowaniu tabletek. Brak jest doświadczenia w leczeniu endometriozy u pacjentów, u których stosowano produkt leczniczy Probella powyżej 15 miesięcy. Leczenie można rozpocząć w każdym dniu cyklu menstruacyjnego. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Probella należy przerwać każdą hormonalną antykoncepcję. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest wymagane należy zastosować metodę niehormonalną (np. metodę mechaniczną). Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek. Skuteczność produktu leczniczego Probella może być zmniejszona w przypadku pominięcia zażycia tabletek oraz w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki (jeśli wystąpią one w ciągu 3-4 godzin po zażyciu tabletki). W przypadku pominięcia jednej lub więcej tabletek, kobieta powinna jak najszybciej zażyć tylko jedną tabletkę, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego w ciągu następnych dni o zwykłej porze. Tabletka niewchłonięta z powodu występowania wymiotów lub biegunki również powinna być zastąpiona przez przyjęcie kolejnej, tylko jednej tabletki z blistra. Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów. Produkt leczniczy Probella nie jest wskazany do stosowania u dzieci przed pierwszą miesiączką. Bezpieczeństwo i skuteczność dienogestu badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą. Pacjenci w podeszłym wieku. Nie istnieje uzasadnione wskazanie do stosowania produktu leczniczego Probella u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Probella jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości. Brak danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Sposób podawania. Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Produktu leczniczego Probella nie należy stosować w przypadku występowania któregokolwiek ze stanów wymienionych poniżej, które są częściowo zaczerpnięte z informacji o przeciwskazaniach do stosowania innych produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. W przypadku pojawienia się któregokolwiek z tych stanów w czasie stosowania produktu leczniczego Probella należy niezwłocznie przerwać leczenie: czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; choroba tętnic i układu sercowo-naczyniowego, występująca w przeszłości lub obecnie (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, choroba niedokrwienna serca); cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi; występująca obecnie lub w przeszłości ciężka choroba wątroby, do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych; obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe); stwierdzone lub podejrzewane zmiany złośliwe zależne od hormonów płciowych; niezdiagnozowane krwawienie z pochwy; nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Ponieważ produkt leczniczy Probella jest produktem zawierającym tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen obowiązują również dla stosowania produktu leczniczego Probella, chociaż nie wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych dienogestu. Jeśli występuje lub nasili się którykolwiek ze stanów i (lub) czynników ryzyka wymienionych poniżej, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem leczniczym Probella należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Ciężkie krwawienie z macicy. Krwawienie z macicy, na przykład u kobiet z gruczolistością macicy lub mięśniakami macicy, może ulec nasileniu w czasie stosowania produktu leczniczego Probella. Jeśli krwawienie jest obfite i utrzymuje się przez dłuższy czas, może prowadzić do niedokrwistości (ciężkiej w niektórych przypadkach). W przypadku wystąpienia niedokrwistości należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Probella. Zmiany profilu krwawienia. U większości pacjentek leczonych dienogestem wystąpiły zmiany profilu krwawienia menstruacyjnego. Zaburzenia krążenia krwi. Badania epidemiologiczne dostarczyły nielicznych dowodów na związek między stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen i występowaniem zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru naczyniowego mózgu. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowych jest raczej powiązane z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym i paleniem tytoniu. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia udaru może być nieznacznie zwiększone przez produkty lecznicze zawierające tylko progestagen. Chociaż jest to nieistotne statystycznie, niektóre badania wskazują, że może występować nieznacznie zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. Powszechnie uznawane czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) obejmują pozytywny wywiad osobisty lub rodzinny (VTE u rodzeństwa lub u rodziców we względnie wczesnym wieku), wiek, otyłość, długotrwałe unieruchomienie, duży zabieg chirurgiczny lub duży uraz. W przypadku długotrwałego unieruchomienia zalecane jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Probella (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i wznawianie leczenia po upływie dwóch tygodni po całkowitym ponownym uruchomieniu. Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów żylnej choroby zakrzepowo zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub ich podejrzenia. Nowotwory. Metaanaliza danych pochodzących z 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) zdiagnozowania raka piersi wśród kobiet aktualnie stosujących doustne środki antykoncepcyjne, zwłaszcza przyjmujących produkty lecznicze estrogenowo-progestagenowe. Dodatkowe ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po przerwaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowa liczba diagnoz raka piersi u kobiet obecnie i w przeszłości stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet zażywających produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jest prawdopodobnie podobnego rzędu wielkości co ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak wyniki dotyczące produktów leczniczych zawierających tylko progestagen są oparte na o wiele mniejszej grupie osób stosujących i są tym samym mniej jednoznaczne niż w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowych. Obserwowany profil zwiększonego ryzyka może być związany z wcześniejszą diagnozą raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami doustnych środków antykoncepcyjnych lub współdziałaniem obu tych czynników. Rak piersi wykrywany u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest zazwyczaj mniej zaawansowany klinicznie niż rak wykrywany u kobiet, które nigdy nie stosowały doustnych środków antykoncepcyjnych. U kobiet stosujących substancje hormonalne jak ta zawarta w produkcie leczniczym Probella w rzadkich przypadkach zgłaszano łagodne guzy wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwe guzy wątroby. W pojedynczych przypadkach guzy te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę guz wątroby, jeśli u kobiet zażywających produkt leczniczy Probella występują silne bóle w obrębie nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej. Osteoporoza. Zmiany gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD). Stosowanie dienogestu u młodzieży (12 do <18 lat) podczas leczenia trwającego 12 miesięcy było związane ze zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 - L4). Średnia względna zmiana BMD od wartości wyjściowej do końca leczenia (ang. end of treatment, EOT) wynosiła

-1,2%, w zakresie pomiędzy -6% i 5% (IC 95%: -1,7% i -0,78%, n=103). Pomiary powtórzone w 6. miesiącu po EOT w podgrupie ze zmniejszonymi wartościami BMD wskazywały tendencję do wyzdrowienia. Średnia względna zmiana od wartości wyjściowej: -2,3% w EOT i -0,6% w 6. miesiącu po EOT w zakresie pomiędzy -9% i 6% (IC 95%: -1,20% i 0,06%, n=60). Zmniejszenie BMD jest szczególnie istotne w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości, krytycznym okresie akrecji kości. Nie wiadomo, czy zmniejszenie BMD w tej populacji zmniejsza maksymalną masę kostną i zwiększa ryzyko złamań w późniejszych latach. U pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Probella należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie zmniejszone podczas leczenia produktem leczniczym Probella. Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D z dietą lub w postaci suplementów jest ważne dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku. Inne stany. Pacjentki z depresją w wywiadzie należy dokładnie obserwować i przerwać stosowanie produktu leczniczego w przypadku nawrotu depresji o ciężkim stopniu. Nie wydaje się, aby dienogest ogólnie wpływał na ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Jednak w przypadku rozwoju przewlekłego, istotnego klinicznie nadciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Probella, zalecane jest odstawienie produktu leczniczego Probella i leczenie nadciśnienia tętniczego. Powtórne wystąpienie żółtaczki zastoinowej i (lub) świądu, które po raz pierwszy wystąpiły w czasie ciąży lub poprzedniego epizodu stosowania steroidów płciowych, wymaga przerwania stosowania produktu leczniczego Probella. Dienogest może mieć nieznaczny wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy. Kobiety z cukrzycą, zwłaszcza cukrzycą ciążową, należy dokładnie obserwować podczas stosowania produktu leczniczego Probella. Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania produktu leczniczego Probella. U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jako środki antykoncepcyjne istnieje większe prawdopodobieństwo, że występujące ciąże są ciążami pozamacicznymi, niż w przypadku ciąż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Z tego powodu decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Probella u kobiet z ciążą pozamaciczną lub zaburzeniami czynności jajowodów w wywiadzie należy podjąć wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podczas stosowania produktu leczniczego Probella mogą wystąpić przetrwałe pęcherzyki jajnikowe (często nazywane torbielami czynnościowymi jajnika). Większość takich pęcherzyków jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy. Laktoza. Każda tabletka zawiera 60,9 mg laktozy jednowodnej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Klasyfikacja działań niepożądanych opiera się na terminologii MedDRA. Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie nazewnictwo MedDRA. Działania niepożądane są częstsze w czasie pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Probella i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących produkt w postaci tabletek zawierających 2 mg dienogestu zgłaszano następujące działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu był ból głowy (9,0%), dyskomfort piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%). Dodatkowo u większości pacjentek leczonych dienogestem występowały zmiany profilu krwawień menstruacyjnych. Profile krwawień menstruacyjnych oceniano systematycznie za pomocą dzienniczków pacjentek i analizowano przy użyciu metody WHO 90-dniowego okresu referencyjnego. Podczas pierwszych 90 dni leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu obserwowano następujące profile krwawienia (n=290; 100%): brak miesiączki (1,7%), rzadkie krwawienia (27,2%), częste krwawienia (13,4%), nieregularne krwawienia (35,2%), przedłużone krwawienia (38,3%), prawidłowe krwawienia, czyli żadna z poprzednich kategorii (19,7%). Podczas czwartego okresu referencyjnego obserwowano następujące profile krwawienia (n=149; 100%): brak miesiączki (28,2%), rzadkie krwawienia (24,2%), częste krwawienia (2,7%), nieregularne krwawienia (21,5%), przedłużone krwawienia (4,0%), prawidłowe krwawienia, czyli żadna z poprzednich kategorii (22,8%). Zmiany profili krwawienia menstruacyjnego były rzadko zgłaszane przez pacjentki jako działanie niepożądane (patrz tabela działań niepożądanych). Częstość i klasyfikacja działań niepożądanych według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA (ang. MedDRA SOC), zgłaszanych podczas stosowania produktu zawierającego 2 mg dienogestu, są podsumowane w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako często (≥1/100 do <1/10) i niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100). Częstość występowania jest oparta na danych zebranych z czterech badań klinicznych, obejmujących 332 pacjentki (100%). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niezbyt często – niedokrwistość. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: często - zwiększenie masy ciała; niezbyt często - zmniejszenie masy ciała, zwiększone łaknienie. Zaburzenia psychiczne : często - obniżony nastrój zaburzenia snu, nerwowość, utrata libido, zmiany nastroju; niezbyt często – lęk, depresja, nagłe zmiany nastroju. Zaburzenia układu nerwowego: często - ból głowy, migrena; niezbyt często - zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego; zaburzenia uwagi. Zaburzenia oka: niezbyt często - suche oko. Zaburzenia ucha i błędnika: niezbyt często - szumy uszne. Zaburzenia serca: niezbyt często - nieswoiste zaburzenia układu krążenia, kołatanie serca. Zaburzenia naczyniowe: niezbyt często - niedociśnienie tętnicze. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niezbyt często – duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często – nudności, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, rozdęcie brzucha, wymioty; niezbyt często – biegunka, zaparcia, dyskomfort w brzuchu, stan zapalny żołądka i jelit, zapalenie dziąseł. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: często – trądzik, łysienie; niezbyt często - sucha skora, wzmożona potliwość, świąd, hirsutyzm, łamliwość paznokci, łupież, zapalenie skóry, nieprawidłowy wzrost włosów, reakcja nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - ból pleców; niezbyt często - ból kości, kurcze mięśni, ból kończyn, uczucie ciężkości kończyn. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: niezbyt często - zakażenie dróg moczowych. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: często - dyskomfort piersi, torbiel jajnika, uderzenia gorąca, krwawienie z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia; niezbyt często - kandydoza pochwy, suchość sromu i pochwy, wydzielina z narządu rodnego, ból w obrębie miednicy, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, guz piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata sutka, stwardnienie piersi. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często – osłabienie; niezbyt często – drażliwość, obrzęk. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) leczonych produktem zawierającym dienogest, 103 miało wykonane pomiary BMD. Po 12 miesiącach stosowania, około 72% uczestniczek tego badania miało zmniejszoną BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 28156 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Cena urzędowa detaliczna leku Probella: 2 mg x 28 tabl. wynosi w PLN odpowiednio: Kwota dopłaty

pacjenta wynosi w PLN odpowiednio. ChPL: 2019.02.25.