Sprawdzono
pod względem
merytorycznym
2019 -02- 25

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Probella, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg dienogestu (*Dienogestum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 60,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe tabletki o średnicy 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy Probella stosuje się podając jedną tabletkę na dobę 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 dłużej niż 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 szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież
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 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjentki w podeszłym wieku
Nie istnieje uzasadnione wskazanie do stosowania produktu leczniczego Probella u pacjentek w podeszłym wieku.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby
Produkt leczniczy Probella jest przeciwwskazany u pacjentek z chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek
Brak danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Probella nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób 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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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 którakolwiek z chorób 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 (patrz punkt 4.8).

- *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 podejrzenia ich wystąpienia.

- *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 na 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 (patrz punkty 4.2 i 5.1).
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 (patrz punkt 5.1).
Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D z dietą lub w postaci suplementów jest ważne dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku.

- *Inne choroby*

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacją o stosowanym jednocześnie produkcie leczniczym w celu zidentyfikowania możliwych interakcji.

- *Oddziaływanie innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Probella*

Progestageny, w tym dienogest, są metabolizowane głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), zlokalizowany w błonie śluzowej jelit i wątrobie. Z tego powodu induktory lub inhibitory CYP3A4 mogą oddziaływać na metabolizm produktów leczniczych zawierających w swoim składzie progestagen.

Zwiększony klirens hormonów płciowych z powodu indukcji enzymów może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego Probella i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, np. zmian profilu krwawienia z macicy.

Zmniejszony klirens hormonów płciowych z powodu inhibicji enzymów może zwiększać ekspozycję na dienogest i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

- *Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszające skuteczność przez indukcję enzymów)*, np.: fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina i produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Indukcję enzymów obserwuje się już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest zazwyczaj obserwowana w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Działanie induktora CYP 3A4 - ryfampicyny - badano u zdrowych kobiet po menopauzie. Jednoczesne podawanie ryfampicyny z tabletkami zawierającymi estradiolu walerianian + dienogest prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia w stanie stacjonarnym i ekspozycji układowej na dienogest i estradiol. Ekspozycja układowa na dienogest i estradiol w stanie równowagi dynamicznej, mierzona za pomocą AUC (0-24h), była zmniejszona odpowiednio o 83% i 44%.

- *Substancje wywierające zmienny wpływ na klirens hormonów płciowych*

Jednoczesne stosowanie hormonów płciowych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W efekcie końcowym, w niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

- *Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (hamujące enzymy)*

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.
Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenie dienogestu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4, prowadziło do 2,9-krotnego zwiększenia wartości AUC (0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu. Jednoczesne stosowanie z erytromycyną - umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, zwiększa wartość AUC (0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu 1,6-krotnie.

- *Oddziaływanie dienogestu na inne produkty lecznicze*

W oparciu o badania hamowania *in vitro*, klinicznie istotne interakcje dienogestu z metabolizmem innego produktu leczniczego zachodzącym za pośrednictwem enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

- *Interakcje z jedzeniem*

Standaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną produktu leczniczego zawierającego 2 mg dienogestu.

- *Testy laboratoryjne*

Stosowanie progestagenów może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu (np. globuliny wiążącej kortykosteroidy, frakcji lipidów/lipoprotein), parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania dienogestu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Probella nie wolno podawać kobietom w ciąży ze względu na brak danych wskazujących na zasadność leczenia endometriozy w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Probella w czasie laktacji nie jest zalecane.

Nie wiadomo, czy dienogest przenika do mleka ludzkiego. Dane uzyskane z badań zwierząt wykazały przenikanie dienogestu do mleka u szczurów.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy też leczenie produktem leczniczym Probella, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Płodność
Z dostępnych danych wynika, że owulacja jest zahamowana u większości pacjentek podczas leczenia dienogestem. Jednak produkt leczniczy Probella nie jest środkiem antykoncepcyjnym.

Jeśli wymagana jest antykoncepcja, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.2).

Z dostępnych danych wynika, że cykl menstruacyjny powraca do normy w ciągu 2 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Probella.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn u osób stosujących produkty lecznicze zawierające dienogest.

4.8 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%).

Tabela 1. Tabela działań niepożądanych, badania kliniczne fazy III, N=332

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	obniżony nastrój zaburzenia snu nerwowość utrata libido zmiany nastroju	lęk depresja nagłe zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy migrena	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka		suche oko
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne
Zaburzenia serca		nieswoiste zaburzenia układu krążenia kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów rozdęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik łysienie	sucha skóra wzmożona potliwość świąd hirsutyzm łamliwość paznokci łupież zapalenie skóry nieprawidłowy wzrost włosów reakcja nadwrażliwości na światło zaburzenia pigmentacji
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	ból kości kurcze mięśni ból kończyn uczucie ciężkości kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	dyskomfort piersi torbiel jajnika uderzenia gorąca	kandydoza pochwy suchość sromu i pochwy wydzielina z narządu rodnego ból w obrębie miednicy

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
	krwawienie z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia	zanikowe zapalenie sromu i pochwy guz piersi dysplazja włóknisto-torbielowata sutka stwardnienie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie 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 (L2-L4) (patrz punkt 4.4).

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.

4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej przeprowadzone z dienogestem nie wykazały ryzyka wystąpienia ostrych działań niepożądanych w przypadku niezamierzonego zażycia wielokrotności terapeutycznej dawki dobowej. Nie istnieje swoiste antidotum. Zażywanie 20-30 mg dienogestu na dobę (10- do 15-krotnie większa dawka niż w produkcie leczniczym Probella) przez ponad 24 tygodnie było bardzo dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, kod ATC: G03DB08

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, nie tylko niewykazującą aktywności androgennej, ale działającą wręcz odwrotnie - przeciwandrogennie. Siła działania przeciwandrogennego wynosi około jednej trzeciej aktywności cyproteronu octanu. Dienogest wiąże się z receptorem progesteronowym ludzkiej macicy z siłą tylko 10% w porównaniu do powinowactwa względnego progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego dienogest wykazuje silne działanie progestagenne *in vivo*. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykosteroidowej lub glikokortykosteroidowej aktywności *in vivo*.

Dienogest działa na endometriozę poprzez zmniejszenie endogennej produkcji estradiolu i tym samym tłumi działanie troficzne estradiolu na endometrium eutopowe i ektopowe. W przypadku ciągłego podawania dienogest prowadzi do wytworzenia środowiska endokrynnego charakteryzującego się niedoborem estrogenów i nadmiarem gestagenów, powodując początkową przemianę wydzielniczą (decydualizację) z następową atrofią struktur endometrium.

Dane dotyczące skuteczności:

Wyższość dienogestu nad placebo wykazano w 3-miesięcznym badaniu z udziałem 198 pacjentek z endometriozą. Związany z endometriozą ból w obrębie miednicy zmierzono na wizualnej skali analogowej (0-100 mm). Po 3 miesiącach leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu wykazano statystycznie znamienną różnicę w porównaniu z placebo (Δ = 12,3 mm; 95%CI: 6,4 - 18,1; p<0,0001) i klinicznie znaczące zmniejszenie bólu w porównaniu do wartości początkowej (średnie zmniejszenie = 27,4 mm ± 22,9).

Po 3 miesiącach leczenia zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 50% lub więcej bez istotnego zwiększenia jednoczesnego stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych osiągnięto u 37, 3% pacjentek stosujących produkt zawierający 2 mg dienogestu (placebo: 19,8%); zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 75% lub więcej bez istotnego zwiększenia jednoczesnego stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych osiągnięto u 18,6% pacjentek stosujących produkt zawierający 2 mg dienogestu (placebo: 7,3%).

Otwarte przedłużenie tego badania kontrolowanego placebo wskazywało stałą poprawę związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy w okresie leczenia wynoszącym do 15 miesięcy.

Wyniki badania kontrolowanego placebo były poparte wynikami uzyskanymi w 6-miesięcznym aktywnie kontrolowanym badaniu z udziałem 252 pacjentek z endometriozą leczonych agonistą GnRH.

Trzy badania z udziałem łącznie 252 pacjentek otrzymujących dawkę dobową 2 mg dienogestu wykazały znaczne zmniejszenie zmian endometrialnych po 6 miesiącach leczenia.
W małym badaniu (n=8 na grupę dawkowania) wykazano, że dawka dobowa 1 mg dienogestu indukuje stan anowulacji po 1 miesiącu leczenia. Produktu zawierającego 2 mg dienogestu nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie obniżone w czasie leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) i ryzyka złamań u osób stosujących produkt zawierający 2 mg dienogestu. BMD oceniano u 21 dorosłych pacjentek przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu. W tym czasie nie wystąpiło zmniejszenie średniego BMD. U 29 pacjentek leczonych octanem leuproreliny (LA) po tym samym czasie zaobserwowano średnie zmniejszenie o 4,04% ± 4,84% (Δ między grupami = 4,29%; 95%CI: 1,93 – 6,66; p<0,0003).

Podczas leczenia produktem zawierającym 2 mg dienogestu przez okres do 15 miesięcy nie obserwowano znamiennych zmian średnich wartości parametrów laboratoryjnych (w tym hematologicznych, biochemicznych krwi, enzymów wątrobowych, lipidów i HbA1C) (n=168).

Bezpieczeństwo stosowania u młodzieży
Bezpieczeństwo dienogestu w odniesieniu do BMD badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub

potwierdzoną endometriozą. U 103 pacjentów, u których mierzono BMD średnia względna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 - L4) od wartości wyjściowej wynosiła -1,2%. W podgrupie pacjentów ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6-ciu miesiącach od zakończenia leczenia i zaobserwowano zwiększenie BMD do -0,6%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 47 ng/ml jest osiągane po około 1,5 godziny po pojedynczym podaniu. Dostępność biologiczna wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 1-8 mg.

Dystrybucja
Dienogest wiąże się z albuminami surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *corticoid binding globulin*, CBG). 10% całkowitej zawartości leku w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% produktu wiąże się nieswoiście z albuminami.

Pozorna objętość dystrybucji (Vd/F) dienogestu wynosi 40 l.

Metabolizm
Dienogest jest całkowicie metabolizowany znanymi szlakami metabolizmu steroidów, z powstawaniem metabolitów przeważnie nieaktywnych endokrynologicznie. W oparciu o badania *in vitro* i *in vivo* CYP3A4 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm dienogestu. Metabolity są wydalane bardzo szybko, tak że w osoczu niezmieniony dienogest jest frakcją dominującą.

Klirens metaboliczny osocza Cl/F wynosi 64 ml/min.

Eliminacja
Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Końcowa faza eliminacji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 9-10 godzin. Dienogest jest wydalany w postaci metabolitów, których współczynnik wydalania mocz - kał wynosi około 3:1 po podaniu doustnym 0,1 mg/kg. Okres półtrwania wydalania metabolitów w moczu wynosi 14 godzin. Po podaniu doustnym około 86% podanej dawki jest eliminowane w ciągu 6 dni, z czego większość w ciągu pierwszych 24 h, głównie z moczem.

Warunki stanu stacjonarnego
Na farmakokinetykę dienogestu nie ma wpływu stężenie SHBG. Po codziennym przyjmowaniu stężenie leku w surowicy zwiększa się około 1,24-krotnie osiągając stan stacjonarny po 4 dniach leczenia. Farmakokinetykę dienogestu po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego Probella można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów
Produktu leczniczego Probella nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Probella nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy mieć jednak na uwadze, że steroidy płciowe mogą przyczyniać się do wzrostu niektórych hormonozależnych tkanek i nowotworów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
28, 84 i 168 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25186

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019 -03- 15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2019 -02- 25