

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diemono, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2 mg dienogestu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 48,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Diemono zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Biała, okrągła tabletkę z wytłoczeniem "m" po jednej stronie, o średnicy ok. 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Diemono stosuje się przyjmując jedną tabletkę na dobę bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek, najlepiej o stałej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletkę należy przyjmować 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 dienogestem w dawce 2 mg przez okres dłuższy niż 15 miesięcy u pacjentek z endometriozą.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Diemono należy przerwać każdą antykoncepcję hormonalną. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest wymagane, należy zastosować metodę niehormonalną (np. metodę mechaniczną).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Skuteczność produktu leczniczego Diemono może być zmniejszona w przypadku pominięcia przyjęcia

tabletek oraz w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki (jeśli wystąpią one w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki). W przypadku pominięcia jednej lub więcej tabletek, kobieta powinna jak najszybciej przyjąć tylko jedną tabletkę, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego w ciągu następujących dni o zwykłej porze. Tabletki niewchłonięte z powodu występowania wymiotów lub biegunki również powinny być zastąpione przez przyjęcie jednej tabletki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Diemono nie jest wskazany do stosowania u dzieci przed pierwszą miesiączką.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dienogestu w dawce 2 mg badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (w wieku od 12 do <18 lat) z klinicznym podejrzeniem endometriozy lub potwierdzoną endometriozą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie istnieją uzasadnione wskazania do stosowania produktu leczniczego Diemono u pacjentek w podeszłym wieku.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Diemono 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.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Diemono nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób wymienionych poniżej. Ich listę częściowo zaczerpnięto z informacji o przeciwwskazaniach do stosowania innych produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. Jeśli którakolwiek z tych chorób wystąpi w czasie stosowania produktu leczniczego Diemono, należy niezwłocznie przerwać leczenie tym lekiem:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- 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 ze zmianami naczyniowymi;
- występująca obecnie lub w przeszłości ciężka choroba wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy;
- występujące obecnie lub w wywiadzie guzy wątroby (łagodne lub złośliwe);
- stwierdzone lub podejrzanym nowotwory złośliwe zależne od hormonów płciowych;
- niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Ponieważ produkt leczniczy Diemono zawiera tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen obowiązują również podczas stosowania produktu leczniczego Diemono.

Jeśli występuje lub nasili się którakolwiek z wymienionych poniżej chorób i (lub) czynników ryzyka, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem leczniczym Diemono 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 Diemono. 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 Diemono.

- Zmiany profilu krwawienia

U większości pacjentek leczonych dienogestem w dawce 2 mg 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 a 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. Powszechnie uznawane czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) obejmują pozytywny wywiad dotyczący pacjentki lub jej rodziny (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 Diemono (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i wznowienie leczenia po upływie dwóch tygodni po całkowitym ponownym uruchomieniu.

Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie porodu.

Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów tętnicznych lub żylnych zaburzeń zakrzepowych lub ich podejrzenia.

- Nowotwory

Metaanaliza danych pochodzących z 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR = 1,24) zdiagnozowania raka piersi wśród kobiet aktualnie stosujących doustne środki antykoncepcyjne, głównie przyjmujących produkty lecznicze estrogenowo-progestagenowe. Dodatkowe ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu 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 stosujących 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 miarodajne 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 jednoczesnym działaniem 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 Diemono, 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 stosujących produkt leczniczy Diemono 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 w dawce 2 mg 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%: -1,70% i -0,78%, n=103). Pomiar 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 wzrostu 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 Diemono należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie zmniejszone podczas leczenia produktem leczniczym Diemono (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 nasileniu.

Zasadniczo nie wydaje się, aby dienogest wpływał na ciśnienie tętnicze krwi u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Jednak w przypadku rozwoju przewlekłego, istotnego klinicznie nadciśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Diemono, zalecane jest odstawienie produktu leczniczego Diemono i leczenie nadciśnienia tętniczego.

Powtórne wystąpienie żółtaczki zastoinowej i (lub) świądu, które po raz pierwszy wystąpiły w czasie ciąży lub wcześniejszego stosowania steroidów płciowych, wymaga przerwania stosowania produktu leczniczego Diemono.

Dienogest może mieć nieznaczny wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy. Kobiety z cukrzycą, zwłaszcza cukrzycą ciążową w wywiadzie, należy dokładnie obserwować podczas stosowania produktu leczniczego Diemono.

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 Diemono.

U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jako środki antykoncepcyjne istnieje większe prawdopodobieństwo, że występujące ciążę będą ciążami pozamacicznymi, niż w przypadku ciąży u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Z tego powodu decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Diemono u kobiet z ciążą pozamaciczną w wywiadzie lub zaburzeniami czynności jajowodów należy podjąć wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas stosowania produktu leczniczego Diemono mogą wystąpić przetrwałe pęcherzyki jajnikowe (często nazywane torbielami czynnościowymi jajnika). Większość takich pęcherzyków jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy.

Produkt leczniczy Diemono zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów 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 równocześnie produkcie leczniczym w celu zidentyfikowania możliwych interakcji.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Diemono

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 Diemono 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, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

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

Wpływ induktora CYP 3A4 – ryfampicyny – badano u zdrowych kobiet po menopauzie. Równoczesne podawanie ryfampicyny z tabletkami zawierającymi walerianian estradiolu + dienogest prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia w stanie stacjonarnym i narażenia układowego na dienogest i estradiol. Narażenie układowe na dienogest i estradiol w stanie stacjonarnym, mierzone za pomocą $AUC_{(0-24h)}$, było zmniejszone odpowiednio o 83% i 44%.

- Substancje wywierające zmienny wpływ na klirens hormonów płciowych:

Równoczesne stosowanie hormonów płciowych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi

inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym połączenia 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 (inhibitory enzymów):

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów jest 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, zwiększyło wartość AUC_(0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu 1,6-krotnie.

Wpływ produktu leczniczego Diemono na inne produkty lecznicze

W oparciu o badania inhibicji *in vitro*, klinicznie istotne interakcje dienogestu z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Interakcje z jedzeniem

Wystandaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną produktu leczniczego Diemono.

Badania 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 i lipidów/frakcji lipoprotein), parametry metabolizmu węglowodanów oraz na parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność ciężę 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 Diemono nie wolno podawać kobietom w ciąży, ze względu na brak danych wskazujących na zasadność leczenia endometriozy w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Diemono w czasie laktacji nie jest zalecane.

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

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy też nie podejmować leczenia produktem leczniczym Diemono, 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 produktem leczniczym Diemono. Jednak produkt leczniczy Diemono 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 Diemono.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie terminologii MedDRA.

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy ze słownika MedDRA.

Działania niepożądane są częstsze w pierwszych miesiącach po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Diemono i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących dienogest w dawce 2 mg zgłaszano następujące działania niepożądane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia dienogestem w dawce 2 mg są: ból głowy (9,0%), dyskomfort piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%).

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych dienogestem w dawce 2 mg występują zmiany profilu krwawień menstruacyjnych. Profil krwawień menstruacyjnych oceniano systematycznie za pomocą dzienniczek pacjentek i analizowano przy użyciu metody WHO 90-dniowego okresu referencyjnego. Podczas pierwszych 90 dni leczenia dienogestem w dawce 2 mg 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 profilu krwawienia menstruacyjnego były rzadko zgłaszane przez pacjentki jako działanie niepożądane (patrz tabela działań niepożądanych).

Częstość występowania działań niepożądanych leku według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgłaszanych podczas stosowania dienogestu w dawce 2 mg podsumowano w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. 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 (MedDRA)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	obniżony nastrój, zaburzenia snu, nerwowość, utrata libido, zmiany nastroju	lęk, depresja, nagle 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		duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, rozdęcie brzucha, wymioty	biegunka, zaparcia, dyskomfort w brzuchu, zapalenie 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-szkieletowej 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, krwawienie z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia	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	osłabienie, drażliwość	obrzęk

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości

W niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) leczonych dienogestem w dawce 2 mg, u 103 pacjentek wykonano 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 przyjęcia wielokrotności terapeutycznej dawki dobowej. Nie istnieje swoiste antidotum. Przyjmowanie 20-30 mg dienogestu na dobę (10- do 15-krotnie większa dawka niż w produkcie leczniczym Diemona) 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 octanu cyproteronu. 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 ectopowe. W przypadku ciągłego podawania dienogest prowadzi do wytworzenia środowiska endokrynnego charakteryzującego się niedoborem estrogenów i nadmiarem gestagenów, powodując początkową przemianę wydzielniczą (decydualizację) tkanki endometrium z następującą atrofią struktur endometrium.

Dane dotyczące skuteczności

Wyższosc 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 dienogestem w dawce 2 mg wykazano statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo ($\Delta = 12,3$ 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 \pm 22,9).

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

W badaniu otwartym będącym kontynuacją opisanego powyżej badania kontrolowanego placebo wykazano ciągłą poprawę związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy w czasie trwania leczenia wynoszącą maksymalnie 15 miesięcy.

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

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 każdą grupę dawkowania) wykazano, że dawka dobową 1 mg dienogestu indukuje stan anowulacji po 1 miesiącu leczenia. Dienogestu w dawce 2 mg nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie obniżone w czasie leczenia dienogestem w dawce 2 mg.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) i ryzyka złamań w ujęciu długoterminowym u osób stosujących dienogest w dawce 2 mg. BMD oceniano u 21 dorosłych pacjentek przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia dienogestem w dawce 2 mg. W tym czasie nie wystąpiło zmniejszenie średniego BMD.

U 29 pacjentek leczonych octanem leuproreliny (ang. *leuprorelin acetate*, LA) po tym samym czasie zaobserwowano średnie zmniejszenie o 4,04% \pm 4,84% (Δ między grupami=4,29%; 95% CI: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

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

Bezpieczeństwo stosowania u młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania dienogestu w dawce 2 mg w odniesieniu do BMD badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy z udziałem 111 dorastających kobiet (w wieku od 12 do <18 lat) z klinicznym podejrzeniem endometriozy lub potwierdzoną endometriozą. U 103 pacjentek, u których mierzono BMD średnia względna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2–L4) od wartości wyjściowej wynosiła -1,2%. W podgrupie pacjentek ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6 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 produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% produktu leczniczego wiąże się nieswoiście z albuminami.

Pozorna objętość dystrybucji (V_d/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 mc. 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 godzin, głównie z moczem.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie ma wpływu stężenie SHBG. Po codziennym przyjmowaniu stężenie produktu leczniczego w surowicy zwiększa się około 1,24-krotnie osiągając stan stacjonarny po 4 dniach leczenia. Farmakokinetykę dienogestu po wielokrotnym podawaniu dienogestu w dawce 2 mg można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dienogestu w dawce 2 mg nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dienogestu w dawce 2 mg 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 żadnego 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

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 15 cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Sodu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

28, 84 i 168 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25394

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.05.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.2019