

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dienogest Stragen, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2 mg dienogestu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe tabletkę o szerokości 7,1 mm i wysokości 3,4 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Dienogest Stragen stosuje się, przyjmując jedną tabletkę na dobę bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek, najlepiej o tej samej porze każdego dnia, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Tabletkę można zażywać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletkę należy zażywać ciągle, bez względu na krwawienie z pochwy. Po skończeniu jednego opakowania następne należy rozpocząć od razu, nie stosując przerw w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie można rozpocząć w każdym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen należy przerwać stosowanie każdej hormonalnej antykoncepcji niezależnie od jej rodzaju. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest

wymagane, należy zastosować metodę niehormonalną (np. metodę mechaniczną).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek:

Skuteczność produktu leczniczego Dienogest Stragen może być zmniejszona w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek oraz w sytuacji 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 zażyć tylko jedną tabletkę, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego w ciągu następných dni o zwykłej porze. Tabletka niewchłonięta z powodu występowania wymiotów lub biegunki również powinna zostać zastąpiona przez przyjęcie tylko jednej tabletki.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególných grup pacjentów

Dzieci i młodzież:

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Dienogest Stragen badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 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).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie istnieją uzasadnione wskazania do stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Stosowanie produktu leczniczego Dienogest Stragen jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

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

Sposób podawania:

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Dienogest Stragen nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób wymienionych poniżej. Listę tych chorób częściowo zaczerpnięto z informacji o przeciwwskazaniach do stosowania innych produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. W przypadku pojawienia się którejkolwiek z tych chorób w czasie stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen należy niezwłocznie przerwać leczenie nim:

- 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 przeszłości guzy wątroby (łagodne lub złośliwe);
- stwierdzone lub podejrzewane nowotwory 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 Dienogest Stragen jest produktem zawierającym tylko progestagen, należy więc przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen obowiązują również w przypadku stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen, chociaż nie wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Dienogest Stragen.

Jeśli występuje lub nasili się którakolwiek z wymienionych poniżej chorób i (lub) czynników ryzyka, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen 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 Dienogest Stragen. Jeśli krwawienie jest obfite i utrzymuje się przez dłuższy czas, może prowadzić do niedokrwistości (w niektórych przypadkach ciężkiej). W przypadku wystąpienia niedokrwistości należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen.

- Zmiany profilu krwawienia

U większości pacjentek leczonych produktem leczniczym Dienogest Stragen występują zmiany profilu krwawienia menstruacyjnego (patrz punkt 4.8).

- Zaburzenia krążenia krwi

Badania epidemiologiczne dostarczyły nielicznych dowodów przemawiających za związkiem między

stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen a obecnością zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru zakrzepowo-zatorowego 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 mózgu może ulegać nieznacznemu podwyższeniu na skutek stosowania produktów leczniczych zawierających tylko progestagen.

Chociaż nie wykazano istotności statystycznej, 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 (ŻChZZ, ang. *venous thromboembolism*, VTE) obejmują pozytywny wywiad dotyczący pacjentki lub jej rodziny (ŻChZZ 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 Dienogest Stragen (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i wznowienie leczenia nie wcześniej niż po upływie dwóch tygodni od całkowitego ponownego uruchomienia.

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

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

- Nowotwory

W metaanalizie danych pochodzących z 54 badań epidemiologicznych wykazano 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 rozpoznań raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie i w przeszłości 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 związku przyczynowego. Obserwowany profil zwiększonego ryzyka może być związany z wcześniejszym rozpoznawaniem 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 Dienogest Stragen w rzadkich przypadkach obserwowano 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 Dienogest Stragen występują ciężkie bóle w obrębie nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej.

- Osteoporoza

Zmiany gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD)

Stosowanie produktu leczniczego Dienogest Stragen u młodzieży (w wieku od 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 punktu początkowego do końca leczenia (ang. *end of treatment*, EOT) wynosiła -1,2%, w zakresie pomiędzy -6% i 5% (95% CI: -1,70% i -0,78%, n = 103). Pomiary powtórzone w 6. miesiącu po EOT w podgrupie ze zmniejszoną BMD wykazały tendencję w kierunku powrotu do wartości wyjściowych (średnia względna zmiana od punktu początkowego: -2,3% w EOT i -0,6% w 6. miesiącu po EOT w zakresie pomiędzy -9% i 6% (95% CI: -1,20% i 0,06%, n = 60)).

Zmniejszenie BMD jest szczególnie istotne w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości, krytycznym okresie dla akrecji kości. Nie wiadomo, czy zmniejszenie BMD w tej populacji będzie skutkowało zmniejszeniem maksymalnej masy kostnej i zwiększeniem ryzyka złamań w późniejszym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.1).

U pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie obniżone podczas leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen (patrz punkt 5.1).

Odpowiednia podaż wapnia i witaminy D w diecie lub w postaci suplementów jest ważna dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku.

- Inne choroby

Pacjentki z depresją w wywiadzie należy uważnie 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 Dienogest Stragen zalecane jest odstawienie produktu leczniczego Dienogest Stragen i podjęcie leczenia nadciśnienia tętniczego.

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

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

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 Dienogest Stragen.

U kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jako środki antykoncepcyjne istnieje większe prawdopodobieństwo, że występujące ciążę będą ciążami pozamacicznymi niż w przypadku ciąż u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Z tego powodu decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Dienogest Stragen 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 Dienogest Stragen mogą wystąpić przetrwałe pęcherzyki jajnikowe (często nazywane torbielami czynnościowymi jajnika). Większość takich pęcherzyków jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z charakterystyką stosowanego równocześnie produktu leczniczego w celu zidentyfikowania możliwych interakcji.

- Oddziaływanie innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Dienogest Stragen

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 aktywności enzymów może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego Dienogest Stragen i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, np. zmian profilu krwawienia z macicy.

Zmniejszony klirens hormonów płciowych z powodu hamowania aktywności enzymów może zwiększać narażenie na dienogest i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych.

— Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszające skuteczność przez indukcję aktywności 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 stwierdzana 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 oraz narażenia układowego na dienogest i estradiol. Narażenie układowe na dienogest i estradiol w stanie stacjonarnym, mierzone za pomocą wartości 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 wirusa HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie progestagenów w osoczu. W efekcie końcowym w niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

— Substancje zmniejszające klirens hormonów płciowych (hamujące aktywność enzymów):

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami aktywności 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 — skutkowało 1,6-krotnym wzrostem wartości AUC (0–24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu.

- *Oddziaływanie produktu leczniczego Dienogest Stragen na inne produkty lecznicze*

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

- *Interakcje z jedzeniem*

Wystandaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną produktu leczniczego Dienogest Stragen.

- *Badania laboratoryjne*

Stosowanie progestagenów może wpływać na wyniki niektórych badań 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, parametry krzepnięcia i fibrylizy. Zmiany zazwyczaj nie prowadzą do przekroczenia

zakresu norm badań laboratoryjnych.

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 Dienogest Stragen nie wolno podawać kobietom w ciąży ze względu na brak konieczności leczenia endometriozy w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Dienogest Stragen w czasie karmienia piersią nie jest zalecane.

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

Podejmując decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub niepodejmowaniu leczenia z użyciem produktu leczniczego Dienogest Stragen, należy wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Z dostępnych danych wynika, że owulacja jest zahamowana u większości pacjentek podczas leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen. Jednak produkt leczniczy Dienogest Stragen nie jest środkiem antykoncepcyjnym.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie słownika MedDRA.

Do opisanego określonej reakcji oraz jej synonimów i powiązanych schorzeń wykorzystano najbardziej odpowiedni termin ze słownika MedDRA.

Działania niepożądane są częstsze w czasie pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących produkt leczniczy Dienogest Stragen obserwowano następujące działania niepożądane. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w trakcie leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen to ból głowy (9,0%), dyskomfort w obrębie piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%).

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych produktem leczniczym Dienogest Stragen występują zmiany profilu krwawień menstruacyjnych. Profil krwawień menstruacyjnych oceniano systematycznie za pomocą dzienniczek pacjentek i analizowano przy użyciu metody 90-dniowego okresu referencyjnego WHO. Podczas pierwszych 90 dni leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen 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 (ang. *adverse drug reaction*, ADR) według klasyfikacji układów i narządów MedDRA podczas stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącą częstością. Zakres częstości występowania jest określany następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
--	---	---

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	obniżony nastrój	wzmoczone łaknienie
	zaburzenia snu	lęk
	nerwowość	depresja
	utrata libido	nagłe zmiany nastroju
	zmiany nastroju	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego
	migrena	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	biegunka
	ból brzucha	zaparcie
	wzdęcia	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
	rozdęcie brzucha	stan zapalny żołądka i jelit
	wymioty	zapalenie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	suchość skóry
	łysienie	wzmoczona 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 rozdroczego i piersi	dyskomfort w obrębie 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 badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej z udziałem 111 dorastających kobiet (w wieku od 12 do < 18 lat) leczonych produktem leczniczym Dienogest Stragen 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 większej dawki niż w produkcie leczniczym Dienogest Stragen) 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 powinowactwem wynoszącym tylko 10% względnego powinowactwa progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego dienogest wykazuje silne działanie progestagenne w warunkach *in vivo*. Dienogest nie wykazuje istotnej aktywności androgennej, mineralokortykosteroidowej ani glikokortykosteroidowej w warunkach *in vivo*.

Dienogest wpływa 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 gęstagenów, powodując początkową przemianę wydzielniczą (decydualizację) z następową atrofią struktur endometrium.

Dane dotyczące skuteczności:

Wyższą skuteczność produktu leczniczego Dienogest Stragen w porównaniu z placebo wykazano w 3-miesięcznym badaniu z udziałem 198 pacjentek z endometriozą. Ból w obrębie miednicy związany z endometriozą zmierzono na wizualnej skali analogowej (0–100 mm). Po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen wykazano statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95% CI: 6,4–18,1; $p < 0,0001$) i klinicznie istotne zmniejszenie bólu w porównaniu z punktem początkowym (średnie zmniejszenie = 27,4 mm \pm 22,9).

Po 3 miesiącach leczenia zmniejszenie bólu w obrębie miednicy związanego z endometriozą o co najmniej 50% bez istotnego zwiększenia równoczesnego stosowania leków przeciwbólowych osiągnięto u 37,3% pacjentek stosujących produkt leczniczy Dienogest Stragen (placebo: 19,8%); zmniejszenie bólu w obrębie miednicy związanego z endometriozą o co najmniej 75% bez istotnego zwiększenia ilości równocześnie stosowanych leków przeciwbólowych osiągnięto u 18,6% pacjentek stosujących produkt leczniczy Dienogest Stragen (placebo: 7,3%).

Faza przedłużenia tego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzona metodą otwartej próby sugerowała ciągłą poprawę w odniesieniu do bólu w obrębie miednicy związanego z endometriozą przez czas leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy.

Wyniki badania prowadzonego z grupą kontrolną otrzymującą placebo były poparte wynikami uzyskanymi w trwającym 6 miesięcy badaniu z grupą kontrolną przyjmującą antagonistę GnRH, w którym udział wzięły 252 pacjentki 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 grupę dawkowania) wykazano, że dawka dobową 1 mg dienogestu indukuje stan anowulacji po 1 miesiącu leczenia. Stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen nie oceniano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa:

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie obniżone w czasie leczenia produktem leczniczym Dienogest Stragen.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) i ryzyka złamań w ujęciu długoterminowym u osób stosujących produkt leczniczy Dienogest Stragen. BMD oceniono u 21 dorosłych pacjentek przed leczeniem i po 6 miesiącach terapii produktem leczniczym Dienogest Stragen. W tym czasie nie wystąpiło zmniejszenie średniej wartości BMD.

U 29 pacjentek leczonych octanem leuproreliny (ang. *leuprorelin acetate*, 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 leczniczym Dienogest Stragen przez okres do 15 miesięcy nie obserwowano istotnych zmian średnich wartości parametrów laboratoryjnych (w tym hematologicznych, biochemicznych krwi, enzymów wątrobowych, lipidów i HbA1C) ($n = 168$).

Bezpieczeństwo stosowania u młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Dienogest Stragen w odniesieniu do BMD oceniono w trwającym 12 miesięcy niekontrolowanym badaniu klinicznym u 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 punktu początkowego wyniosła -1,2%. W podgrupie pacjentek ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6 miesiącach od zakończenia leczenia i zaobserwowano zwiększenie BMD do -0,6%.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeprowadzono długoterminowe, porejstracyjne, obserwacyjne badanie oceniające pierwsze wystąpienie lub pogorszenie istotnej klinicznie depresji i wystąpienie niedokrwistości. Badanie objęło 27 840 kobiet, u których zastosowano terapię hormonalną endometriozy i obserwowanych aż do 7 lat.

Łącznie u 3023 kobiet zastosowano dienogest 2 mg a u 3 371 inne dopuszczone leki na endometriozę. Całkowity skorygowany współczynnik hazardu dla nowych przypadków niedokrwistości porównujący pacjentki leczone dienogestem z pacjentkami przyjmującymi inne zatwierdzone leki przeciw endometriozie wyniósł 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Skorygowany współczynnik hazardu dla depresji porównujący dienogest i inne dopuszczone do obrotu leki na endometriozę wyniósł 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Nie można wykluczyć nieznacznie zwiększonego ryzyka depresji u pacjentek stosujących dienogest w porównaniu do pacjentek stosujących inne zarejestrowane leki na endometriozę.

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 z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *corticoid binding globulin*, CBG). 10% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% produktu leczniczego 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 w warunkach *in vitro* i *in vivo* ustalono, że CYP3A4 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm dienogestu. Metabolity są wydalane bardzo szybko, więc w osoczu dominującą frakcją jest niezmieniony dienogest.

Klirens metaboliczny z surowicy 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.

- Warunki stanu stacjonarnego

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 produktu leczniczego Dienogest Stragen można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

- Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Produktu leczniczego Dienogest Stragen nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Produktu leczniczego Dienogest Stragen nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Krospowidon (typ A)
Powidon (K-25)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

AquaPolish white:
Hypromelozą
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Olej bawełniany, uwodniony
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 białych tabletek powlekanych zapakowanych w blister z PVC (250 µm) i Aluminium (20 µm), ulegający perforacji przy wyciskaniu tabletki z opakowania.

Dwa blistry zawierające po 14 tabletek są pakowane w woreczek z PET/Aluminium/PE, który chroni tabletki przed wilgocią.

W pudełku kartonowym znajduje się jeden lub trzy woreczki.

Wielkość opakowania: 28 i 84 tabletki powlekane.

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

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25380 -

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

2019-05-27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2021-09-18