

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aridya, 2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2 mg dienogestu (*Dienogestum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Aridya, 2 mg to białe lub prawie białe, okrągłe tabletki. Średnica około 6 mm i grubość 3 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie:

Jedną tabletkę produktu leczniczego Aridya stosuje się raz na dobę, bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek i najlepiej o tej samej porze każdego dnia, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki należy zażywać ciągle, bez względu na krwawienie z pochwy. Po skończeniu jednego opakowania następane należy rozpocząć od razu, bez stosowania przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu menstruacyjnego.

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

##### Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek:

Skuteczność produktu leczniczego Aridya może być zmniejszona w przypadku pominięcia zażycia tabletek oraz w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki (jeśli nastąpią 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 kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego w ciągu następnego dnia o zwykłej porze. Tabletkę, która nie wchłonęła się z powodu wystąpienia wymiotów lub biegunki, również powinna być zastąpiona przez przyjęcie tylko jednej tabletki.

##### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentek

*Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Aridya nie jest wskazany do stosowania u dziewczynek przed pierwszą miesiączką.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dienogestu były badane w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy na grupie 111 dorastających kobiet (w wieku od 12 do <18 lat) z podejrzeniem klinicznym endometriozy lub potwierdzoną endometriozą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

*Pacjentki w podeszłym wieku:*

Brak uzasadnionego wskazania do stosowania produktu leczniczego Aridya u pacjentek w podeszłym wieku.

*Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby:*

Produkt leczniczy Aridya jest przeciwwskazany u pacjentek z występującą obecnie lub w przeszłości chorobą wątroby (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**

Nie należy stosować produktu leczniczego Aridya w przypadku występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów. Listę tych stanów częściowo zaczerpnięto z informacji o innych produktach leczniczych zawierających tylko progestagen. W przypadku pojawienia się któregokolwiek z tych stanów podczas stosowania produktu leczniczego Aridya, należy niezwłocznie przerwać leczenie nim:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.
- Występująca obecnie lub w przeszłości choroba tętnic i układu sercowo-naczyniowego (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, choroba niedokrwienna serca).
- Cukrzyca ze zmianami naczyniowymi.
- Występująca obecnie lub w przeszłości ciężka choroba wątroby, aż do czasu powrotu do normy parametrów czynności wątroby.
- Występujące obecnie lub w przeszłości guzy wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Zdiagnozowane lub podejrzewane zmiany złośliwe zależne od hormonów płciowych.
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ponieważ Aridya jest produktem leczniczym zawierającym tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen dotyczą również stosowania produktu leczniczego Aridya, chociaż nie wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych dienogestu.

Jeśli występuje lub nasili się którykolwiek z wymienionych poniżej stanów i (lub) czynników ryzyka, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia produktem leczniczym Aridya 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 Aridya. 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 Aridya.

### Zmiany profilu krwawienia

U większości pacjentek leczonych produktem leczniczym Aridya 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 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 może być nieznacznie zwiększone wskutek stosowania produktów leczniczych zawierających 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 Aridya (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 (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 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 przyjmujących 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 Aridya, 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 Aridya 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 (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 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). Pomiar powtórzony w 6. miesiącu po EOT w podgrupie ze zmniejszonymi wartościami BMD wskazywały tendencję do wyzdrowienia. Średnia względna zmiana od wartości wyjściowej: -2,3% w EOT i -0,6% w 6. miesiącu po EOT w zakresie pomiędzy -9% i 6% (IC 95%: -1,20% i 0,06%, n=60).

Zmniejszenie BMD jest szczególnie istotne w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości, krytycznym okresie akrecji kości. Nie wiadomo, czy zmniejszenie BMD w tej populacji zredukuje maksymalną masę kostną i zwiększy ryzyko złamań w późniejszych latach (patrz punkty 4.2 i 5.1).

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

Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D z dietą lub w postaci suplementów diety 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.

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

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 Aridya.

Dienogest może mieć nieznaczny wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy. Pacjentki z cukrzycą, zwłaszcza cukrzycą ciążową, należy dokładnie obserwować podczas przyjmowania produktu leczniczego Aridya.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas przyjmowania produktu leczniczego Aridya.

U pacjentek 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. Dlatego też decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Aridya 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 Aridya mogą wystąpić przetrwałe pęcherzyki jajnikowe (często nazywane torbielami czynnościowymi jajnika). Większość takich pęcherzyków jest bezobjawowa, chociaż niektórym może towarzyszyć ból w obrębie miednicy.

### **Wpływ na 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 i (lub) frakcji lipoprotein], parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm badań laboratoryjnych.

### **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 Aridya**

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 Aridya i może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, np. zmian profilu krwawienia z macicy.

Zmniejszony klirens hormonów płciowych, z powodu hamowania aktywności 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 okskarbamazepina, topiramát, felbamat, gryzeofulwina i produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Indukcję aktywności enzymów obserwuje się 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 równowagi dynamicznej, 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, 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 (inhibitory enzymów)

Dienogest jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów jest nieznanne.

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<sub>(0-24h)</sub> w stanie stacjonarnym dla dienogestu. Jednoczesne stosowanie z erytromycyną - umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, zwiększa wartość AUC<sub>(0-24h)</sub> w stanie stacjonarnym dla dienogestu 1,6-krotnie.

#### **Wpływ produktu leczniczego Aridya na inne produkty lecznicze**

W oparciu o badania inhibicji *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 dienogestu.

## **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 Aridya nie wolno podawać kobietom w ciąży ze względu na brak danych wskazujących na zasadność leczenia endometriozą w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Aridya w okresie karmienia piersią 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 nie podejmować leczenia produktem leczniczym Aridya, 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 Aridya. Niemniej jednak produkt leczniczy Aridya 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 Aridya.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie słownika MedDRA. Do opisu określonej reakcji oraz jej synonimów i powiązanych schorzeń wykorzystano najbardziej odpowiedni termin ze słownika MedDRA.

Działania niepożądane występują częściej w czasie pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Aridya i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak: plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących dienogest zgłaszano następujące działania niepożądane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leczenia produktem leczniczym Aridya był ból głowy (9%), dyskomfort w obrębie piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%).

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych dienogestem występowały 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 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%), 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 i klasyfikacja działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA, zgłaszanych podczas stosowania dienogestu, są podsumowane w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonym zakresie częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Zakres częstości występowania jest określony jako często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  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**

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		niedokrwistość
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała wzmoczone łaknienie
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	obniżony nastrój zaburzenia snu nerwowość utrata libido zmiany nastroju	lęk depresja nagle zmiany nastroju
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy migrena	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego zaburzenia uwagi
<b>Zaburzenia oka</b>		suche oko
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>		nieswoiste zaburzenia układu krążenia kołatanie serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		niedociśnienie tętnicze krwi
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		duszności
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem gazów rozdęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	trądzik łysienie	sucha skóra wzmożona potliwość świąd hirsutyzm łamliwość paznokci łupież zapalenie skóry nieprawidłowy wzrost włosów reakcja nadwrażliwości na światło zaburzenia pigmentacji
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	ból pleców	ból kości kurcze mięśni ból kończyn uczucie ciężkości kończyn
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		zakażenie dróg moczowych
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	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
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	osłabienie drażliwość	obrzęk

## **Młodzież**

### Zmniejszenie gęstości mineralnej kości

W niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 111 dorastających kobiet (w wieku od 12 do <18 lat) leczonych dienogestem, 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, fax: + 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. Stosowanie 20-30 mg dienogestu na dobę (10- do 15-krotnie większa dawka niż w produkcie leczniczym Aridya) przez ponad 24 tygodnie było bardzo dobrze tolerowane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**



## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, kod ATC: G03DB08

### Mechanizm działania

Dienogest jest pochodną nortestosteronu, nie tylko niewykazującą aktywności androgennej, ale działającą wręcz odwrotnie – przeciwandrogenie z siłą działania przeciwandrogennego wynoszącą 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) z następującą atrofią struktur endometrium.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### 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 dienogestem wykazano statystycznie znamienne 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 równoczesnego stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych osiągnięto u 37,3% pacjentek stosujących dienogest (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 (placebo: 7,3%).

W badaniu otwartym będącym kontynuacją opisanego powyżej badania kontrolowanego placebo wskazano ciągłą poprawę związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy przez czas leczenia wynoszący 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 nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

#### Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

Endogenne stężenia estrogenów są umiarkowanie obniżone w czasie leczenia dienogestem.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) i ryzyka złamań w ujęciu długoterminowym u osób stosujących dienogest. BMD oceniano u 21 dorosłych pacjentek przed leczeniem i po 6 miesiącach leczenia dienogestem. 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  $4,04\% \pm 4,84\%$  ( $\Delta$  między grupami =  $4,29\%$ ; 95%CI:  $1,93 - 6,66$ ;  $p < 0,0003$ ).

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

### Młodość

Bezpieczeństwo stosowania dienogestu badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorosłych 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 pacjentów ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6-ciu miesiącach od zakończenia leczenia i zaobserwowano zwiększenie BMD do  $-0,6\%$ .

### Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeprowadzono długoterminowe, porejestacyjne, 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 3371 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 globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin, CBG). 10% całkowitej zawartości leku 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 niezmienny 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 h, głównie z moczem.

### Liniowość lub nieliniowość

#### 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 produktu leczniczego Aridya można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

### **Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów**

Produktu leczniczego Aridya nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Aridya 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**

Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon (K25)  
Skrobia żelowana, kukurydziana

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Aridya, 2 mg, tabletki zapakowane są w białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium i są dostępne w opakowaniach po: 28, 84, 100 i 168 tabletek.

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**

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer 25892

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.06.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

wrzesień 2022