

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Endovelle, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg dienogestu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe tabletki o średnicy 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Endovelle to jedna tabletki na dobę bez okresów przerw w przyjmowaniu tabletek. Tabletkę należy zażywać najlepiej o stałej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu. Tabletkę można zażywać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

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

Leczenie można rozpocząć w każdym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Endovelle należy przerwać stosowanie 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 Endovelle 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 zażyciu tabletki). W przypadku pominięcia jednej lub więcej tabletek, kobieta powinna jak najszybciej zażyć tylko jedną tabletkę, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego w ciągu następnych dni o zwykłej porze. Tabletki niewchłonięte z powodu

występowania wymiotów lub biegunki również powinna być zastąpiona przez przyjęcie kolejnej, tylko jednej tabletki.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo i skuteczność dienogestu badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, u 111 dorastających kobiet (12 - <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 Endovelle u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Produkt leczniczy Endovelle jest przeciwwskazany 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 Endovelle nie należy stosować w przypadku występowania którejkolwiek z chorób wymienionych poniżej, które częściowo są zaczerpnięte 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 Endovelle należy niezwłocznie przerwać leczenie:

- czynna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba tętnic i układu sercowo-naczyniowego, występująca w przeszłości lub obecnie (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, choroba niedokrwienności 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 podejrzewane zmiany złośliwe zależne od hormonów płciowych;
- niezdiagnozowane krwawienie z pochwy;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Ponieważ Endovelle jest produktem leczniczym zawierającym tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania innych produktów zawierających tylko progestagen obowiązują również dla stosowania produktu leczniczego Endovelle, chociaż nie

wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych dienogestu.

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

- Zmiany profilu krwawienia

U większości pacjentek leczonych produktem leczniczym Endovelle wystąpiły zmiany profilu krwawienia menstruacyjnego (patrz punkt 4.8).

- Zaburzenia krążenia krwi

Badania epidemiologiczne dostarczyły nielicznych dowodów na związek między stosowaniem produktów leczniczych zawierających tylko progestagen i występowaniem zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru 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 dodatni wywiad dotyczący pacjenta lub jego 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 Endovelle (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 połogu.

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 przerwaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowa liczba diagnoz raka piersi u kobiet obecnie i w przeszłości stosujących złożone doustne

środki antykoncepcyjne jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet zażywających produkty lecznicze zawierające tylko progestagen jest prawdopodobnie podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak wyniki dotyczące produktów leczniczych zawierających tylko progestagen są oparte na 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 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 takie, jak ta zawarta w produkcie leczniczym Endovelle 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 Endovelle występują silne bóle w obrębie nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej.

- Osteoporoza

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

Stosowanie dienogestu u młodzieży (12 do <18 lat) podczas leczenia trwającego 12 miesięcy było związane ze zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4). Średnia względna zmiana BMD od wartości wyjściowej do końca leczenia (ang. *end of treatment*, EOT) wynosiła -1,2%, w zakresie pomiędzy -6% i 5% (IC 95%: -1,7% i -0,78%, n=103). 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 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 Endovelle, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie zmniejszone podczas leczenia produktem leczniczym Endovelle (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 ciężkiej depresji.

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

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

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

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 Endovelle.

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

- Laktoza

Każda tabletką produktu leczniczego Endovelle zawiera 60,9 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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 Endovelle*

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

Zmniejszony klirens hormonów płciowych z powodu zahamowania 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, primidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty lecznicze roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

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

Działanie induktora CYP 3A4 – ryfampicyny – badano u zdrowych kobiet po menopauzie. Równoczesne podawanie ryfampicyny z tabletkami zawierającymi walerianian estradiolu + dienogest

prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia w stanie stacjonarnym i ekspozycji układowej na dienogest i estradiol. Ekspozycja układowa na dienogest i estradiol w stanie stacjonarnym, mierzona za pomocą AUC(0-24h), była zmniejszona 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 (hamujące enzymy):

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, zwiększa wartość AUC (0-24h) w stanie stacjonarnym dla dienogestu 1,6-krotnie.

- *Oddziaływanie dienogestu w dawce 2 mg na inne produkty lecznicze*

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

- *Interakcje z jedzeniem*

Standaryzowany wysokotłuszczowy posiłek nie wpływał na dostępność biologiczną dienogestu w dawce 2 mg.

- *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, parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie norm badań laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko 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 Endovelle nie wolno podawać kobietom w ciąży ze względu na brak danych wskazujących na zasadność leczenia endometriozą w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Endovelle 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 ma zostać przerwane karmienie piersią czy też leczenie produktem leczniczym Endovelle nie będzie stosowane, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Płodność

Z dostępnych danych wynika, że owulacja jest zahamowana u większości pacjentek podczas leczenia dienogestem. Jednak produkt leczniczy Endovelle 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 Endovelle.

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

Przedstawione działania niepożądane są oparte o klasyfikację narządów i układów MedDRA. Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Działania niepożądane są częstsze w czasie pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Endovelle i ustępują wraz z kontynuacją leczenia. Mogą wystąpić zmiany profilu krwawienia, takie jak plamienia, nieregularne krwawienia lub brak miesiączki. U pacjentek stosujących dienogest w tabletkach 2 mg zgłaszano następujące działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia dienogestem w dawce 2 mg był ból głowy (9,0%), dyskomfort piersi (5,4%), obniżony nastrój (5,1%) i trądzik (5,1%).

Dodatkowo, u większości pacjentek leczonych dienogestem występowały zmiany profilu krwawień menstruacyjnych. Profil krwawień menstruacyjnych oceniano systematycznie za pomocą dzienników prowadzonych przez pacjentki 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 profili krwawienia menstruacyjnego były rzadko zgłaszane przez pacjentki jako działanie niepożądane (patrz tabela działań niepożądanych).

Częstość i klasyfikacja działań niepożądanych według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA, zgłaszanych podczas stosowania dienogestu w dawce 2 mg, są podsumowane w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Zakres częstości występowania jest określony jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i 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

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała wzmoczone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	obniżony nastrój zaburzenia snu nerwowość utrata libido zmiany nastroju	lęk depresja nagłe zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy migrena	zachwianie równowagi autonomicznego układu nerwowego zaburzenia uwagi
Zaburzenia oka		suche oko
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne
Zaburzenia serca		nieswoiste zaburzenia układu krążenia kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów rozdęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik łysienie	sucha skóra 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 zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia nerek i 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 rodowego 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, 103 miało wykonane pomiary BMD. Po 12 miesiącach stosowania, około 72% uczestniczek tego badania miało zmniejszoną BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, 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 przyjęcia wielokrotności dobowej dawki terapeutycznej. Nie istnieje swoiste antidotum. Zażywanie 20-30 mg dienogestu na dobę (10- do 15-krotnie większa dawka niż w produkcie leczniczym Endovelle) 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 zlokalizowanym w ludzkiej macicy z siłą tylko 10% w porównaniu do względnego powinowactwa progesteronu. Mimo słabego powinowactwa do receptora progesteronowego, dienogest wykazuje silne działanie progestagenne *in vivo*. Dienogest, *in vivo*, nie ma istotnego działania androgenowego, mineralokortykosteroidowego lub glikokortykosteroidowego.

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

Dane dotyczące skuteczności:

Wyższość dienogestu nad placebo wykazano w 3-miesięcznym badaniu z udziałem 198 pacjentek z endometriozą. Związany z endometriozą ból w obrębie miednicy zmierzono na analogowej skali wizualnej (0-100 mm). Po 3 miesiącach leczenia dienogestem w dawce 2 mg 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 2 mg dienogestu (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 2 mg dienogestu (placebo: 7,3%).

Przedłużenie tego badania kontrolowanego placebo w formie badania otwartego, wskazywało ciągle 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 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 zmniejszone w czasie leczenia dienogestem w dawce 2 mg.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące gęstości mineralnej kości (BMD) i ryzyka złamań 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 (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 znamienych zmian średnich wartości parametrów laboratoryjnych (w tym hematologicznych, biochemicznych krwi, enzymów wątrobowych, lipidów i HbA1C) ($n=168$).

Bezpieczeństwo stosowania u młodzieży

Bezpieczeństwo dienogestu w odniesieniu do BMD badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy z udziałem 111 dorastających kobiet (12 - <18 lat) z klinicznym podejrzeniem endometriozy lub potwierdzoną endometriozą. U 103 pacjentów, u których mierzono BMD, średnia

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

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeprowadzono długoterminowe, porejstracyjne badanie obserwacyjne oceniające częstość pierwszego wystąpienia lub nasilenia klinicznie istotnej depresji oraz niedokrwistości. Do badania włączono 27 840 kobiet, u których zastosowano po raz pierwszy hormonalną terapię endometriozy i które były obserwowane w badaniu przez okres do 7 lat.

Łącznie u 3023 kobiet zastosowano dienogest w dawce 2 mg, a u 3371 pacjentek inne leki dopuszczone do stosowania w endometriozie. Całkowity, skorygowany współczynnik ryzyka dla nowych przypadków niedokrwistości, porównujący pacjentki przyjmujące dienogest z pacjentkami przyjmującymi inne leki zatwierdzone do stosowania w endometriozie, wyniósł 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Skorygowany współczynnik ryzyka dla depresji porównujący dienogest i inne leki dopuszczone do stosowania w endometriozie 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 leki dopuszczone do stosowania w endometriozie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 47 ng/ml jest osiągnięte 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 wydalone 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. 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.

- 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 Endovelle, można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

- Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

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

Produktu leczniczego Endovelle nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K30)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki znajdują się w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium, opakowanie kalendarzykowe, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1 x 28 tabletek (opakowanie kalendarzykowe)

3 x 28 tabletek (opakowanie kalendarzykowe)

6 x 28 tabletek (opakowanie kalendarzykowe)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25226

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-03-27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.09.2022 r.