

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zafrilla, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2 mg dienogestu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 62,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub prawie białe tabletki, okrągłe, obustronnie płaskie ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem G93” po jednej stronie i ”RG” po drugiej stronie.

Średnica tabletki wynosi 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie endometriozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Zafrilla wynosi jedną tabletkę na dobę, bez jakichkolwiek przerw. Tabletkę najlepiej przyjmować o stałej porze, 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 następne należy rozpocząć od razu, bez przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu menstruacyjnego.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zafrilla należy przerwać każdą hormonalną antykoncepcję, niezależnie od jej rodzaju. Jeżeli stosowanie antykoncepcji jest konieczne, należy używać metod niehormonalnych (np. metody mechanicznej).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Skuteczność produktu leczniczego Zafrilla może być zmniejszona w przypadku pominięcia 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 zażyć tylko jedną tabletkę zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie kolejnego dnia o zwykłej porze. Tabletkę niewchłoniętą z powodu wymiotów lub biegunki należy podobnie zastąpić jedną tabletką.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Zafrilla nie jest wskazany do stosowania u dzieci przed pierwszą miesiączką. Bezpieczeństwo i skuteczność tabletek dienogestu 2 mg badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 - <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie istnieją uzasadnione wskazania do stosowania produktu leczniczego Zafrilla w populacji w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Zafrilla nie należy stosować w którymkolwiek z przypadków z wymienionych poniżej, które zostały częściowo zaczerpnięte z informacji dotyczących innych produktów leczniczych zawierających tylko progestagen. W razie wystąpienia którejkolwiek z tych chorób w czasie stosowania produktu leczniczego Zafrilla, należy niezwłocznie przerwać leczenie:

- aktywna 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 produkt leczniczy Zafrilla zawiera tylko progestagen, należy przyjąć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące preparatów zawierających tylko progestagen dotyczą również produktu leczniczego Zafrilla, choć nie wszystkie z ostrzeżeń i środków ostrożności są oparte na odpowiednich wynikach badań klinicznych tabletek dienogestu 2 mg.

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

przypadku wystąpienia niedokrwistości należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Zafrilla.

Zmiany profilu krwawienia

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

Zaburzenia krążenia krwi

Jest mało dowodów z badań epidemiologicznych na związek preparatów zawierających tylko progestagen ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego lub udaru naczyniowego mózgu. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowych jest raczej powiązane z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym i paleniem tytoniu. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia udaru może być nieznacznie zwiększone przez preparaty zawierające tylko progestagen.

Chociaż nie jest to istotne statystycznie, niektóre badania wskazują, że może występować nieznacznie zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) związane ze stosowaniem preparatów zawierających tylko progestagen. Powszechnie uznawane czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) obejmują pozytywny wywiad osobisty lub rodzinny (VTE u rodzeństwa lub u rodziców we względnie wczesnym wieku), wiek, otyłość, długotrwałe unieruchomienie, duży zabieg chirurgiczny lub duży uraz. W przypadku długotrwałego unieruchomienia zalecane jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Zafrilla (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i nie wznawianie leczenia przez dwa tygodnie od całkowitego ponownego uruchomienia.

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 preparaty 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 stosujących obecnie i w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet zażywających preparaty zawierające tylko progestagen jest prawdopodobnie podobnego rzędu wielkości co ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak wyniki dotyczące preparatów 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 takie jak zawarta w produkcie leczniczym Zafrilla, 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

przyjmujących produkt leczniczy Zafrilla 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 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 po 6 miesiącach od EOT w podgrupie ze zmniejszonymi wartościami BMD wskazywały na tendencję do wyzdrowienia. Średnia względna zmiana od wartości wyjściowej: -2,3% w EOT i -0,6% w 6. miesiącu po EOT, w zakresie pomiędzy -9% i 6% (IC 95%: -1,20% i 0,06%, n=60).

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

U pacjentek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zafrilla należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, ponieważ stężenia estrogenów endogennych są umiarkowanie zmniejszone podczas leczenia tabletkami dienogestu 2 mg (patrz punkt 5.1).

Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D z dietą lub w postaci suplementów jest ważne dla zdrowia kości u kobiet w każdym wieku.

Inne choroby

Pacjentki z depresją w wywiadzie należy dokładnie obserwować i przerwać stosowanie produktu leczniczego w przypadku nawrotu depresji o ciężkim stopniu.

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

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

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

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 przyjmowania produktu leczniczego Zafrilla.

U kobiet stosujących preparaty 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 Zafrilla 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 Zafrilla 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 Zafrilla zawiera 62,80 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować 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.

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Zafrilla

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 progestagenu.

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

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

Substancje zwiększające klirens hormonów płciowych (zmniejszające skuteczność przez indukcję enzymów), np.: fenytoina, barbiturany, 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 tygodni.

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 równowagi dynamicznej, 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 skojarzenie 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 nie 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 produktu Zafrilla 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 żywnością

Standaryzowany posiłek wysokotłuszczowy nie wpływał na dostępność biologiczną produktu leczniczego Zafrilla.

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. globulina wiążąca kortykosteroidy i frakcje lipidowo-lipoproteinowe), parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia i fibrynolizy.

Zmiany zazwyczaj pozostają w zakresie normy.

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

Karmienie piersią

Leczenie produktem leczniczym Zafrilla w czasie laktacji nie jest zalecane.

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

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

Płodność

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

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 zgodnie z terminologią MedDRA.

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

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

Dodatkowo u większości pacjentek leczonych tabletkami dienogestu 2 mg 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 tabletkami dienogestu 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 działań niepożądanych i klasyfikację według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA, zgłaszanych podczas stosowania dienogestu w dawce 2 mg, podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonym zakresie częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania określono jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Częstość występowania jest oparta na połączonych danych 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		duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności ból brzucha wzdęcia z oddawaniem wiatrów wzdęcie brzucha wymioty	biegunka zaparcia dyskomfort w brzuchu stan zapalny żołądka i jelit zapalenie dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik łysienie	sucha skóra wzmożona potliwość świąd hirsutyzm łamliwość paznokci łupież zapalenie skóry nieprawidłowy wzrost włosów reakcja nadwrażliwości na światło zaburzenia pigmentacji
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	ból kości kurcze mięśni ból kończyn uczucie ciężkości kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	dyskomfort piersi torbiel jajnika uderzenia gorąca krwawienie z macicy i (lub) pochwy, w tym plamienia	grzybica 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	obrzęki

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości

W niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 111 dorastających kobiet (12 do <18 lat) leczonych tabletkami dienogestu 2 mg, 103 miało wykonane pomiary BMD. Po 12 miesiącach stosowania, około 72% uczestniczek tego badania miało zmniejszoną BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
Tel.: +48 22 49 21 301,
Faks: +48 22 49 21 309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny;
kod ATC: G03DB08

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

Dienogest działa na endometriozę poprzez zmniejszenie endogennego wytwarzania 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 następową atrofią struktur endometrium.

Dane dotyczące skuteczności:

Wyższość produktu leczniczego Zafrilla nad placebo wykazano w 3-miesięcznym badaniu z udziałem 198 pacjentek z endometriozą. Związany z endometriozą ból w obrębie miednicy zmierzono na wizualnej skali analogowej (0-100 mm). Po 3 miesiącach leczenia dienogestem w dawce 2 mg w postaci tabletek wykazano statystycznie znamienne różnicę w porównaniu z placebo ($D = 12,3$ mm; 95%CI: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) i klinicznie znaczące zmniejszenie bólu w porównaniu do wartości początkowej (średnie zmniejszenie = $27,4$ mm \pm 22,9).

Po 3 miesiącach leczenia zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 50% lub więcej bez istotnego zwiększenia ilości równocześnie stosowanych leków przeciwbólowych

osiągnięto u 37,3% pacjentek przyjmujących tabletki dienogestu 2 mg (placebo: 19,8%); zmniejszenie związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy o 75% lub więcej bez istotnego zwiększenia ilości równocześnie stosowanych leków przeciwbólowych osiągnięto u 18,6% pacjentek przyjmujących tabletki dienogestu 2 mg (placebo: 7,3%).

Otwarte przedłużenie tego badania kontrolowanego placebo wskazywało na dalszą poprawę związanego z endometriozą bólu w obrębie miednicy przez czas leczenia do 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 powoduje brak owulacji po 1 miesiącu leczenia. Produktu leczniczego Zafrilla nie badano w większych badaniach pod kątem skuteczności antykoncepcyjnej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania:

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

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

Podczas leczenia tabletkami dienogestu 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 tabletek dienogestu 2 mg w badano w niekontrolowanym badaniu klinicznym przez 12 miesięcy u 111 dorastających kobiet (12 - <18 lat) z klinicznym podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą. U 103 pacjentek, u których mierzono BMD średnia względna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2 – L4) od wartości wyjściowej wynosiła -1,2%. W podgrupie pacjentek ze zmniejszoną BMD wykonano pomiar po 6 miesiącach od zakończenia leczenia i zaobserwowano zwiększenie BMD do -0,6%.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeprowadzono długoterminowe, porejstracyjne, obserwacyjne badanie oceniające częstość pierwszego wystąpienia lub nasilenia klinicznie istotnej depresji oraz niedokrwistości. Badanie objęło 27 840 kobiet, u których zastosowano hormonalną terapię endometriozy i obserwowanych przez okres do 7 lat.

Łącznie u 3023 kobiet zastosowano dienogest w dawce 2 mg, a u 3371 pacjentek inne dopuszczane leki na endometriozę. Całkowity skorygowany współczynnik ryzyka dla nowych przypadków niedokrwistości, porównujący pacjentki przyjmujące dienogest z pacjentkami przyjmującymi inne leki zatwierdzone przeciw endometriozie, wyniósł 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Skorygowany współczynnik ryzyka 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 wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 47 ng/ml jest osiągane po około 1,5 godziny po pojedynczym podaniu. Dostępność biologiczna wynosi około 91%. Farmakokinetyka dienogestu jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 1-8 mg.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *corticoid binding globulin*, CBG). 10% całkowitej zawartości produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu, a 90% produktu leczniczego wiąże się nieswoiście z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) dienogestu wynosi 40 l.

Metabolizm

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

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, które po podaniu doustnym 0,1 mg/kg wydalane są z moczem i kałem w proporcji około 3:1. Połowiczny okres 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 w surowicy zwiększa się około 1,24-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 dniach leczenia. Farmakokinetykę dienogestu po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego Zafrilla można przewidzieć na podstawie farmakokinetyki dawki pojedynczej.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Tabletek dienogestu 2 mg nie badano szczegółowo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tabletek dienogestu 2 mg nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają 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 żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-25
Krospowidon (typ A)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zielone blistry z folii PVC/Aluminium oznakowane dniami tygodnia w tekturowym pudełku.
28, 84 lub 168 tabletek
Nie wszystkie rodzaje 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

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25225

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-11-16