

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Endovelle 2 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Dienogest.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Tablette enthält 60,9 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde Tabletten mit einem Durchmesser von 5 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Endometriose.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Endovelle ist: Eine Tablette täglich, ohne Unterbrechung, am besten zur gleichen Tageszeit und falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, einnehmen. Die Tablette kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tabletten müssen kontinuierlich, unabhängig von vaginalen Blutungen, eingenommen werden. Wenn eine Packung zu Ende ist, wird ohne Unterbrechung sofort mit der nächsten Packung begonnen.

Die Behandlung kann an jedem Tag des Menstruationszyklus beginnen.

Jede hormonelle Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit Endovelle abgesetzt werden. Wenn eine Kontrazeption nötig ist, müssen nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethoden angewendet werden (z. B. Barrieremethode).

##### **Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme**

Die Wirksamkeit von Endovelle kann bei vergessener Tabletteneinnahme, Erbrechen und/oder Durchfall (bei Auftreten in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette) reduziert sein. Werden eine oder mehrere Tabletten vergessen, muss die Frau, sobald sie sich erinnert, nur eine einzige Tablette einnehmen und dann am nächsten Tag zu ihrer gewohnten Zeit fortfahren. Eine Tablette, die wegen Erbrechen oder Durchfall nicht resorbiert wurde, muss ebenso durch eine einzelne weitere Tablette ersetzt werden.

##### **Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen**

### *Kinder und Jugendliche*

Endovelle ist nicht bei Mädchen vor der Menarche indiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dienogest wurde in einer unkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an 111 adoleszenten Frauen (12 bis < 18 Jahre) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

### *Ältere Patientinnen*

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Endovelle bei geriatrischen Patientinnen.

### *Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen*

Endovelle ist kontraindiziert bei Patientinnen mit bestehenden oder vorausgegangenen schwerwiegenden Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

### *Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen*

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung von Endovelle bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen nahelegen würden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Endovelle darf nicht angewendet werden bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen, die teilweise aus Informationen über andere Gestagen-Monopräparate abgeleitet sind. Sollte eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Endovelle auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehende venöse thromboembolische Erkrankung
- vorausgegangene oder bestehende arterielle und kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult, ischämische Herzerkrankungen)
- Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### **Warnhinweise**

Da Endovelle zu den Gestagen-Monopräparaten gehört, kann angenommen werden, dass die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Gestagen-Monopräparaten auch auf die Anwendung von Endovelle zutreffen, obwohl nicht alle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf entsprechenden Beobachtungen aus klinischen Studien mit Dienogest basieren.

Bei Vorliegen oder Verschlechterung irgendeiner der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden, bevor die Einnahme von Endovelle begonnen oder fortgeführt werden kann.

- Schwerwiegende uterine Blutung

Uterine Blutung, beispielsweise bei Frauen mit Adenomyosis uteri oder Uterusleiomyom, können durch die Einnahme von Endovelle verschlimmert werden. Wenn die Blutung heftig und andauernd ist, kann das zu (in manchen Fällen schwerwiegender) Anämie führen. Im Falle einer Anämie muss das Absetzen von Endovelle in Betracht gezogen werden.

- Veränderungen des Blutungsmusters

Die meisten Patientinnen unter Behandlung mit Dienogest erleben Veränderungen ihres menstruellen Blutungsmusters (siehe Abschnitt 4.8).

- Kreislaufkrankungen

Epidemiologische Studien geben wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt oder zerebrale Thromboembolie. Vielmehr steht das Risiko kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse in Verbindung mit zunehmendem Alter, Bluthochdruck und Rauchen. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigen einige Studien, dass es ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten geben kann. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sind eine positive persönliche oder Familienanamnese (VTE bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren), Alter, Adipositas, längerfristige Immobilisierung, große operative Eingriffe oder ausgedehnte Traumen. Im Falle einer langfristigen Immobilisierung ist es ratsam, die Einnahme von Endovelle abzubrechen (im Fall eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und die Wiederaufnahme der Behandlung nicht bis 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung vorzunehmen.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden.

Die Einnahme ist sofort abzubrechen, wenn Symptome eines arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignisses auftreten oder der Verdacht darauf besteht.

- Tumorerkrankungen

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien berichtete ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen, die gegenwärtig orale Kontrazeptiva (OK), hauptsächlich Estrogen-Gestagen-Präparate anwenden. Dieses zusätzliche Risiko geht schrittweise während des Zeitraums von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten OK (KOK) zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten diagnostiziert wird, bewegt sich möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie das in Zusammenhang mit KOK. Die Hinweise im Falle von Gestagen-Monopräparaten basieren auf wesentlich kleineren Anwenderpopulationen und haben deshalb weniger Aussagekraft als die für KOK. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann an einer frühzeitigen Diagnose des Brustkrebses bei OK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von OK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen von OK diagnostiziert wird, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie OK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von hormonalen Wirkstoffen wie jenem, der in Endovelle enthalten ist, gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei

Frauen, die Endovelle einnehmen, auftreten, muss ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

- Osteoporose

Veränderungen der Knochenmineraldichte (BMD):

Die Anwendung von Dienogest bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) über einen Zeitraum von 12 Monaten war mit einem Rückgang der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density - BMD) in der Lendenwirbelsäule (L2-L4) assoziiert. Die mittlere relative Veränderung der BMD vom Basiswert zum Ende der Behandlung lag bei -1,2 %, in einem Bereich von -6 % bis 5 % (95 %-KI: -1,70 % bis -0,78 %, n=103).

Erneute Messungen 6 Monate nach Ende der Behandlung in einer Untergruppe mit verminderten BMD-Werten zeigten eine Tendenz zur Wiederherstellung (mittlere relative Abweichung vom Basiswert: -2,3 % am Ende der Behandlung und -0,6 % 6 Monate nach Behandlungsende, mit einem Schwankungsbereich von -9 % bis +6 % (95 %-KI: -1,2 % bis +0,06 %, n=60)).

Verlust an BMD ist von besonderer Tragweite während der Adoleszenzperiode und des jungen Erwachsenenalters, da diese eine kritische Phase des Knochendichtezuwachses sind. Es ist unbekannt, ob eine Abnahme der BMD in dieser Gruppe zu einer Verminderung der maximalen Knochenmasse und zu einer Erhöhung des Frakturrisikos im späteren Leben führen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patientinnen, mit einem erhöhten Osteoporoserisiko, muss vor Behandlungsbeginn mit Endovelle eine sorgfältige Nutzen-/Risiko-Analyse durchgeführt werden, da die endogenen Estrogenspiegel während der Behandlung mäßig vermindert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr – ob über die Nahrung oder über Nahrungsergänzungsmittel – ist für die Knochengesundheit von Frauen jeden Alters wichtig.

- Sonstige Erkrankungen

Patientinnen, mit Depressionen in der Anamnese, müssen sorgfältig überwacht werden, und die Einnahme des Arzneimittels muss unterbrochen werden, wenn die Depression in erheblichem Ausmaß wiederkehrt.

Dienogest scheint im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Blutdruck bei normotensiven Frauen zu haben. Wenn sich jedoch während der Anwendung von Endovelle ein bleibender, klinisch signifikanter Bluthochdruck entwickelt, ist es ratsam, Endovelle abzusetzen und die Hypertonie zu behandeln.

Ein Rezidiv eines erstmals in einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetretenen, cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus macht das Absetzen von Endovelle erforderlich.

Dienogest kann einen leichten Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben. Diabetikerinnen, insbesondere solche mit einem Schwangerschaftsdiabetes in der Anamnese, müssen während der Einnahme von Endovelle sorgfältig überwacht werden.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit der Veranlagung für Chloasmen müssen daher während der Einnahme von Endovelle die Exposition gegenüber Sonne oder ultravioletter Strahlung meiden.

Schwangerschaften, die bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten, angewendet zur Kontrazeption, auftreten, sind häufiger ektopisch als Schwangerschaften unter Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva.

Bei Frauen mit Extrauterin gravidität in der Anamnese oder einer eingeschränkten Tubenfunktion darf die Anwendung von Endovelle daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) können während der Anwendung von Endovelle auftreten. Die meisten dieser Follikel sind symptomlos, obwohl einige auch mit Schmerzen im Unterbauch einhergehen können.

- Lactose

Jede Endovelle 2 mg Tablette enthält 60,9 mg Lactose Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen muss die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Endovelle

Gestagene, einschließlich Dienogest, werden hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-3A4-System (CYP3A4), das sich sowohl in der Darmschleimhaut als auch in der Leber befindet, metabolisiert. Daher können Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 den Arzneimittel-Metabolismus der Gestagene beeinflussen.

Eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen durch Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von Endovelle reduzieren und zu Nebenwirkungen, wie z. B. einem veränderten uterinen Blutungsmuster, führen.

Eine erniedrigte Clearance von Sexualhormonen durch Enzyminhibierung kann die Exposition gegenüber Dienogest erhöhen und damit zu Nebenwirkungen führen.

- *Substanzen, die die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (verminderte Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:*

Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin und Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen Behandlung beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel innerhalb von wenigen Wochen beobachtet. Nach Absetzen des Arzneimittels kann die Enzyminduktion bis zu etwa 4 Wochen anhalten.

Die Wirkung des CYP3A4-Induktors Rifampicin wurde bei gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin mit Estradiolvalerat-/Dienogest-Tabletten führte zu signifikantem Absinken der Steady-State-Konzentrationen und der systemischen Expositionen von Dienogest und Estradiol. Die systemischen Expositionen von Dienogest und Estradiol im Steady-State gemessen als AUC<sub>(0-24h)</sub> waren um 83 % bzw. 44 % abgefallen.

- *Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren – einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren – die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder senken. Die Nettoeffekte dieser Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

- *Substanzen, die die Clearance der Sexualhormone senken (Enzyminhibitoren)*

Dienogest ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Die klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4- Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Dienogest erhöhen.

Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Enzyminhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9-fachen Erhöhung der  $AUC_{(0-24h)}$  von Dienogest im Steady-State. Die gleichzeitige Verabreichung des moderaten Inhibitors Erythromycin führte zu einer 1,6-fachen Erhöhung der  $AUC_{(0-24h)}$  von Dienogest im Steady-State.

#### Einfluss von Endovelle mg auf andere Arzneimittel

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien ist eine klinisch relevante Wechselwirkung von Dienogest mit dem Cytochrom-P450-Enzym-vermittelten Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

#### Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Eine standardisierte, fettreiche Mahlzeit hat die Bioverfügbarkeit von Dienogest 2 mg nicht beeinflusst.

#### Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Gestagenen kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen (z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben die Veränderungen innerhalb des Labor-Normbereichs.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es gibt nur begrenzte Daten zur Anwendung von Dienogest bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Endovelle darf Schwangeren nicht verabreicht werden, da die Behandlung einer Endometriose während einer Schwangerschaft nicht erforderlich ist.

#### Stillzeit

Eine Behandlung mit Endovelle während der Stillzeit ist nicht empfohlen.

Es ist unbekannt, ob Dienogest beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten von Tieren zeigten, dass Dienogest in die Milch von Ratten übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Endovelle verzichtet wird. Dabei ist der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Bei den meisten Patientinnen ist während der Behandlung mit Dienogest gemäß vorliegender Daten die Ovulation gehemmt. Dennoch ist Endovelle kein Verhütungsmittel.

Wenn eine Kontrazeption erforderlich ist, muss eine nicht-hormonale Methode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gemäß verfügbarer Daten normalisiert sich der Menstruationszyklus innerhalb von 2 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Endovelle.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Endovelle hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle listet Nebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Nebenwirkung, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Beschwerden zu beschreiben.

Nebenwirkungen sind häufiger während der ersten Monate nach Beginn der Behandlung mit Endovelle, und lassen mit fortgesetzter Behandlung nach. Es kann zur Veränderung des Blutungsmusters, wie Schmierblutungen, unregelmäßigen Blutungen oder Amenorrhoe kommen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Dienogest 2 mg Tabletten berichtet. Die häufigsten unter der Behandlung mit Dienogest 2 mg berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (9,0 %), Brustbeschwerden (5,4 %), depressive Stimmung (5,1 %) und Akne (5,1 %).

Außerdem erlebt die Mehrzahl der mit Dienogest behandelten Patientinnen Veränderungen ihres menstruellen Blutungsmusters. Menstruelle Blutungsmuster wurden anhand von Patientintagebüchern systematisch untersucht und mit Hilfe der von der WHO empfohlenen 90 Tage Referenzperioden Methode analysiert. In den ersten 90 Tagen der Behandlung mit Dienogest 2 mg wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n=290, 100 %): Amenorrhoe (1,7 %), seltene Blutung (27,2 %), häufige Blutung (13,4 %), unregelmäßige Blutung (35,2 %), verlängerte Blutungen (38,3 %), normale Blutung, d. h. keine der genannten Kategorien (19,7 %). Während der vierten Referenzperiode wurden die folgenden Blutungsmuster beobachtet (n=149, 100 %): Amenorrhoe (28,2 %), seltene Blutung (24,2 %), häufige Blutung (2,7 %), unregelmäßige Blutung (21,5 %), verlängerte Blutung (4,0 %), normale Blutung, d. h. keine der genannten Kategorien (22,8 %). Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters wurden nur gelegentlich von den behandelten Patientinnen als Nebenwirkung angegeben (siehe Tabelle mit Nebenwirkungen).

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) unter der Behandlung mit Dienogest 2 mg sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. In jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als „häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und „gelegentlich“ ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Die Häufigkeiten basieren auf gepoolten Daten aus vier klinischen Studien mit insgesamt 332 Patientinnen (100 %).

**Tabelle 1, Nebenwirkungstabelle, klinische-Studien Phase III, N=332**

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme Zunahme des Appetits
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depressive Stimmung Schlafstörungen Nervosität Libidoverlust Stimmungsveränderung	Angst Depression Stimmungsschwankungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen Migräne	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems

		Aufmerksamkeitsstörung
<b>Augenerkrankungen</b>		Augentrockenheit
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>		unspezifische Kreislaufstörungen Palpitationen
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit abdominelle Schmerzen Flatulenz geblähtes Abdomen Erbrechen	Diarrhoe Obstipation Bauchbeschwerden gastro-intestinale Entzündung Gingivitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Akne Alopezie	trockene Haut Hyperhidrose Pruritus Hirsutismus Onychoklasie Schuppen Dermatitis abnormales Haarwachstum photosensible Reaktion Pigmentierungsstörung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Rückenschmerzen	Knochenschmerzen Muskelkrämpfe Schmerzen in den Extremitäten Schweregefühl in den Extremitäten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnwegsinfektion
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Brustbeschwerden Ovarialzysten Hitzewallungen uterine/vaginale Blutungen inkl. Schmierblutungen	vaginale Candidose vulvovaginale Trockenheit genitaler Ausfluss Beckenschmerzen atrophische Vulvovaginitis Gewebeveränderungen in der Brust fibrozystische Brusterkrankung Brustverhärtung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	asthenischer Zustand Reizbarkeit	Ödeme

### **Verringerung der Knochendichte**

In einer unkontrollierten klinischen Studie mit 111 jugendlichen Frauen (12 - < 18 Jahre), die mit Dienogest behandelt wurden, wurde bei 103 die BMD gemessen. Ca. 72 % dieser Probandinnen erlebten eine Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (L2 - L4) nach 12 Anwendungsmonaten (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

Studien zur akuten Toxizität von Dienogest deuten nicht auf ein akutes Nebenwirkungsrisiko im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Tagesdosis hin. Es gibt kein spezifisches Antidot. Eine tägliche Einnahme von 20 – 30 mg Dienogest (eine 10- bis 15-mal höhere Dosis als in Endovelle) über 24 Wochen wurde sehr gut vertragen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene, Pregnadien-Derivate, ATC-Code: G03DB08

Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat ohne androgene, aber mit eher anti-androgener Aktivität, die etwa einem Drittel der Aktivität von Cyproteronacetat entspricht. Dienogest bindet an den Progesteron-Rezeptor im menschlichen Uterus mit nur 10 % der relativen Affinität des Progesterons. Trotz seiner geringen Affinität zum Progesteron-Rezeptor hat Dienogest *in vivo* einen starken gestagenen Effekt. Dienogest hat *in vivo* keine signifikanten androgenen, mineralocorticoiden oder glucocorticoiden Eigenschaften.

Dienogest wirkt bei Endometriose durch Verringerung der endogenen Produktion von Estradiol und unterdrückt so die trophischen Effekte von Estradiol sowohl am eutopischen als auch am ektopischen Endometrium. Bei kontinuierlicher Gabe führt Dienogest zu einem hypoestrogenen, hypergestagenen endokrinen Zustand, der eine initiale Dezidualisierung endometrialen Gewebes, gefolgt von einer Atrophie endometriotischer Läsionen, hervorruft.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Überlegenheit von Dienogest gegenüber Placebo wurde in einer 3-Monats-Studie an 198 Patientinnen mit Endometriose gezeigt. Die durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzen wurden auf einer visuellen Analogskala (0–100 mm) gemessen. Nach einer 3-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg wurden eine statistisch signifikante Differenz im Vergleich zu Placebo ( $\Delta = 12,3$  mm, 95%-KI: 6,4–18,1,  $p < 0,0001$ ) und eine klinisch bedeutsame Reduzierung des Schmerzes gegenüber Therapiebeginn (mittlere Reduzierung =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9) festgestellt.

Nach einer 3-monatigen Behandlung wurde bei 37,3 % der mit Dienogest 2 mg behandelten Patientinnen eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 50 % oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation erreicht (Placebo: 19,8 %). Eine Reduzierung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes um 75 % oder mehr ohne relevante Erhöhung der begleitenden Schmerzmedikation wurde bei 18,6 % der mit Dienogest 2 mg behandelten Patientinnen erzielt (Placebo: 7,3 %).

Die Fortführung der Placebo-kontrollierten Studie als offene Studie ließ auf eine kontinuierliche Verbesserung des durch Endometriose hervorgerufenen Beckenschmerzes bei einer Behandlungsdauer von bis zu 15 Monaten schließen.

Die Placebo-kontrollierten Ergebnisse wurden durch Ergebnisse aus einer 6-monatigen aktiv kontrollierten Studie mit einem GnRH-Agonisten an 252 Patientinnen mit Endometriose unterstützt.

Drei Studien an insgesamt 252 Patientinnen, die eine tägliche Dosis von 2 mg Dienogest erhielten, zeigten nach einer 6-monatigen Behandlung einen beachtlichen Rückgang der endometriotischen Läsionen.

In einer kleinen Studie (n=8 pro Dosisgruppe) führte eine tägliche Dosis von 1 mg Dienogest zu einem anovulatorischen Zustand nach einem Monat Behandlung. Dienogest 2 mg wurde nicht in größeren Studien auf kontrazeptive Wirksamkeit getestet.

### Sicherheit

Endogene Estrogenspiegel werden während der Behandlung mit Dienogest 2 mg moderat unterdrückt.

Langzeitdaten zu Knochenmineraldichte und Frakturrisiko unter Anwendung von Dienogest 2 mg liegen derzeit nicht vor. An 21 erwachsenen Patientinnen wurde die Knochendichte vor und nach einer 6-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg untersucht. Es gab keine Verringerung der mittleren Knochendichte. Bei 29 mit Leuprorelinacetat (LA) behandelten Patientinnen wurde nach derselben Behandlungsdauer eine mittlere Verringerung um  $4,04\% \pm 4,84$  gemessen ( $\Delta$  zwischen den Gruppen =  $4,29\%$ ; 95%-KI: 1,93–6,66;  $p < 0,0003$ ).

Während einer bis zu 15-monatigen Behandlung mit Dienogest 2 mg (n=168) wurden keine signifikanten Veränderungen der Mittelwerte von Standardlaborparametern (einschließlich Hämatologie, Blutchemie, Leberenzyme, Lipide und HbA1C) beobachtet.

### Sicherheit bei Jugendlichen

Die Sicherheit von Dienogest 2 mg Tabletten hinsichtlich der BMD wurden in einer unkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an 111 jugendlichen Frauen (12 - < 18 Jahren) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht. Die mittlere relative Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (L2 - L4) vom Ausgangswert bei 103 Patienten, bei denen die BMD gemessen wurde, betrug  $-1,2\%$ . In einer Untergruppe an Patienten mit verringerter BMD wurde eine follow-up Messung 6 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt, die eine Erhöhung der BMD auf  $-0,6\%$  zeigte.

### Langzeitsicherheit

Eine aktive Langzeit-Überwachungsstudie wurde nach der Zulassung durchgeführt, um die Inzidenz des erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung klinisch relevanter Depressionen und des Auftretens von Anämie zu untersuchen. Insgesamt 27.840 Frauen mit einer neu verschriebenen Hormontherapie gegen Endometriose wurden in die Studie aufgenommen und bis zu 7 Jahre nachbeobachtet.

Insgesamt 3.023 Frauen begannen mit einer Verordnung für 2 mg Dienogest, und 3.371 Patientinnen begannen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten.

Die insgesamt angepasste Hazard Ratio für neu auftretende Anämien bei dem Vergleich der Dienogest-Patientinnen mit den Patientinnen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,1 (95 % CI: 0,4 – 2,6). Die angepasste Hazard Ratio für das Depressionsrisiko bei dem Vergleich von Dienogest mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,8 (95 % CI: 0,3 – 9,4). Ein leicht erhöhtes Depressionsrisiko bei Dienogest-Anwenderinnen im Vergleich zu Anwenderinnen anderer zugelassener Endometriose-Medikamente konnte nicht ausgeschlossen werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 47 ng/ml werden nach etwa 1,5 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

#### Verteilung

Dienogest wird an Serumalbumin gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoidbindende Globulin (CBG). 10 % der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_d/F$ ) von Dienogest beträgt 40 l.

#### Biotransformation

Dienogest wird vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus metabolisiert, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metaboliten entstehen. Basierend auf *in vivo*- und *in vitro*-Studien ist CYP3A4 das Hauptenzym im Stoffwechsel von Dienogest. Die Metaboliten werden sehr schnell ausgeschieden, so dass im Plasma vorwiegend unverändertes Dienogest zu finden ist.

Die metabolische Clearance-Rate (Cl/F) aus dem Serum beträgt 64 ml/min.

#### Elimination

Dienogest-Serumspiegel sinken in zwei Phasen. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 9-10 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces etwa im Verhältnis 3:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. Ungefähr 86 % der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

#### Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach täglicher Einnahme steigt der Dienogest-Serumspiegel bei Erreichen der Steady-State-Bedingungen nach 4 Behandlungstagen auf das etwa 1,24-fache. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Endovelle kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden.

#### Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Endovelle wurde nicht speziell an Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Endovelle wurde nicht an Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Maisstärke

Povidon

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten werden in PVC/PVDC-Blisterpackungen mit Durchdrück-Aluminiumfolie verpackt.

Packungsgrößen:

1 x 28 Tabletten (Kalenderpackung)

3 x 28 Tabletten (Kalenderpackung)

6 x 28 Tabletten (Kalenderpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Deutschland  
Tel.: +49(0)89 4520529-0  
Fax: +49(0)89 4520529-99  
germany@exeltis.com

Vertrieb in Österreich durch:

Exeltis Austria GmbH  
Judenplatz 7/Top 2  
1010 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

138665

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Februar 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2022

## **11. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.