

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENDOVELLE 2 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di dienogest

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 60,9 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Bianche, rotonde, piatte con un diametro di 5 mm

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'endometriosi

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia:

Il dosaggio di ENDOVELLE è di una compressa al giorno senza interruzione, da assumere preferibilmente alla stessa ora ogni giorno, se necessario con una piccola quantità di liquido. La compressa può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Le compresse devono essere assunte in modo continuo indipendentemente dal sanguinamento vaginale. Quando una confezione è terminata si deve iniziare la successiva senza interruzione.

Non c'è esperienza nel trattamento con ENDOVELLE per periodi superiori ai 15 mesi in pazienti con endometriosi.

Il trattamento può cominciare in qualsiasi giorno del ciclo mestruale.

Qualsiasi trattamento ormonale contraccettivo va interrotto prima di iniziare ENDOVELLE. In caso di necessità contraccettiva, dovrebbero essere impiegati metodi non ormonali (ad es. metodi di barriera).

##### Comportamento in caso di dimenticanza di una o più compresse:

L'efficacia di ENDOVELLE può essere ridotta in caso di dimenticanza di una o più compresse, vomito e/o diarrea (che si verifichi entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa). In caso di dimenticanza di una o più compresse, la donna deve prendere una sola compressa appena se ne ricorda e quindi proseguire con l'assunzione il giorno successivo al solito orario. Una compressa non assorbita a causa di vomito o diarrea deve analogamente essere sostituita con un'altra compressa

## Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

### Popolazione pediatrica:

L'uso di ENDOVELLE non è indicato nelle bambine prima del menarca.

La sicurezza e l'efficacia di ENDOVELLE sono state valutate in uno studio clinico non controllato della durata di 12 mesi in 111 donne adolescenti (12-<18 anni) con endometriosi clinicamente sospetta o confermata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Popolazione geriatrica:

Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso di ENDOVELLE nella popolazione geriatrica.

### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

ENDOVELLE è controindicato nelle pazienti con grave malattia epatica in atto o pregressa (vedere paragrafo 4.3).

### Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Non ci sono dati che suggeriscano la necessità di un adattamento posologico nelle pazienti con compromissione della funzionalità renale.

### Modo di somministrazione:

Per uso orale.

## 4.3 Controindicazioni

ENDOVELLE non deve essere usato in presenza delle condizioni sotto elencate, che derivano in parte da informazioni su altri preparati a base di solo progestinico. Nel caso in cui una di tali condizioni insorga durante l'uso di ENDOVELLE, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- patologia tromboembolica venosa attiva;
- patologie arteriose e cardiovascolari in atto o pregresse (ad esempio, infarto del miocardio, evento cerebrovascolare, cardiopatia ischemica);
- diabete mellito con interessamento vascolare;
- grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità degli indici di funzionalità epatica;
- tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- tumori maligni accertati o sospetti dipendenti dagli ormoni sessuali;

- perdite ematiche vaginali di natura non accertata;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Poiché ENDOVELLE è un preparato a base di solo progestinico, si può presumere che le avvertenze speciali e le precauzioni di impiego per i preparati a base di solo progestinico siano valide anche per ENDOVELLE, sebbene non tutte le avvertenze e le precauzioni si basino su dati emersi negli studi clinici con dienogest.

Qualora una delle condizioni/fattori di rischio sotto riportate si presenti o peggiori, deve essere eseguita un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare o continuare il trattamento con ENDOVELLE.

##### • Gravi sanguinamenti uterini

I sanguinamenti uterini, per esempio in donne con adenomiosi o leiomiomi uterini, possono peggiorare con l'uso di ENDOVELLE. Se il sanguinamento è abbondante e continuo, può condurre ad anemia (in alcuni casi grave). In caso di anemia, deve essere presa in considerazione l'interruzione di ENDOVELLE.

##### • Cambiamenti nel profilo di sanguinamento

La maggioranza delle pazienti trattate con dienogest va incontro a cambiamenti nel profilo di sanguinamento mestruale (vedere paragrafo 4.8).

##### • Disturbi circolatori

Sulla base degli studi epidemiologici non sembra che i preparati a base di solo progestinico siano associati ad aumento del rischio di infarto del miocardio o di tromboembolismo cerebrale. Il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrali è correlato piuttosto con l'aumentare dell'età, l'ipertensione ed il fumo. Nelle donne ipertese, il rischio di ictus può essere leggermente aumentato dall'uso di preparati a base di solo progestinico.

Alcuni studi indicano che ci può essere un lieve aumento del rischio, sebbene non statisticamente significativo, di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) in associazione con l'uso di preparati a base di solo progestinico. I fattori di rischio generalmente riconosciuti per il tromboembolismo venoso (TEV) comprendono: anamnesi personale o familiare positiva (TEV in un fratello o in un genitore in età relativamente precoce), età, obesità, immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore o traumi importanti. In caso di periodi prolungati di immobilizzazione, è consigliabile sospendere l'uso di ENDOVELLE (almeno 4 settimane prima in caso di chirurgia elettiva) e non riprendere il trattamento fino a 2 settimane dopo una completa ripresa della mobilità.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolismo durante il puerperio.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se si presentano sintomi di trombosi arteriosa o venosa o se si sospettano tali patologie.

##### • Tumori

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano contraccettivi orali (CO) hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella, soprattutto utilizzando i preparati estrogeno-progestinici. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati (COC). Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente COC è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Il rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella nelle utilizzatrici di preparati a base di solo progestinico è forse paragonabile a quello associato con l'uso di COC. Tuttavia, per i preparati a base di solo progestinico i dati si basano su una popolazione di utilizzatrici più limitata e quindi risultano meno conclusivi rispetto a quelli relativi ai COC. Questi studi non dimostrano l'esistenza di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle utilizzatrici di CO, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di CO tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono sostanze ormonali come quella contenuta in ENDOVELLE, sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali che hanno messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume ENDOVELLE presenta forte dolore nella parte superiore dell'addome, ingrossamento epatico o segni di emorragia intra-addominale, deve essere preso in considerazione un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

#### • *Osteoporosi*

Modifica della densità minerale ossea (BMD).

L'uso di ENDOVELLE nelle adolescenti (da 12 a <18 anni) durante un periodo di trattamento di 12 mesi si è associato ad una riduzione della densità minerale ossea (BMD) nelle vertebre lombari (L2-L4). La variazione media relativa alla BMD dall'inizio alla fine del trattamento (EOT) è stata del -1,2% con un intervallo compreso tra -6% e 5% (IC 95%: -1,70% e -0,78%, n=103).

Misurazioni ripetute 6 mesi dopo la fine del trattamento in un sottogruppo con valori ridotti di BMD hanno dimostrato una tendenza al recupero (cambiamento relativo medio dall'inizio: -2,3% rispetto alla fine del trattamento e -0,6% a 6 mesi dopo la fine del trattamento con un intervallo compreso tra -9% e 6% (IC 95%: -1,20% e 0,06% (n=60)).

La perdita di BMD è particolarmente preoccupante durante l'adolescenza ed il primo periodo dell'età adulta, in quanto si tratta di un periodo critico dell'accrescimento. Non è noto se la riduzione di BMD in questa popolazione ridurrà il picco di massa ossea ed aumenterà il rischio di fratture nei periodi successivi della vita (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Nelle pazienti ad aumentato rischio di osteoporosi deve essere eseguita un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio prima di iniziare il trattamento con ENDOVELLE, poiché i livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente diminuiti durante il trattamento con ENDOVELLE (vedere paragrafo 5.1).

Un'adeguata assunzione di calcio e Vitamina D, dalla dieta o tramite degli integratori, è importante per la salute delle ossa nelle donne di tutte le età.

#### • *Altre condizioni*

Le pazienti con anamnesi di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se la depressione si ripresenta in forma grave.

Generalmente, il dienogest non sembra avere effetti sulla pressione arteriosa nelle donne normotese. Tuttavia, se durante l'uso di ENDOVELLE si sviluppa un'ipertensione clinicamente significativa che si mantiene nel tempo, è consigliabile sospendere l'assunzione di ENDOVELLE e trattare l'ipertensione.

La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi manifestatosi per la prima volta in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione di ENDOVELLE.

Il dienogest può avere un lieve effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. Le donne diabetiche, in particolare quelle con un'anamnesi di diabete gravidico, devono essere monitorate accuratamente durante l'uso di ENDOVELLE.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso di ENDOVELLE.

Le gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di preparati a base di solo progestinico usati come anticoncezionali si manifestano con maggior probabilità in sede ectopica rispetto alle gravidanze che si verificano nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Pertanto, nelle donne con anamnesi di gravidanza extrauterina o con compromissione delle tube uterine, l'uso di ENDOVELLE deve essere deciso solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Durante l'uso di ENDOVELLE possono presentarsi follicoli ovarici persistenti (spesso riferiti come cisti ovariche funzionali). La maggior parte di questi follicoli è asintomatica, sebbene alcune volte possano essere accompagnati da dolore pelvico.

#### • Lattosio

Ogni compressa di ENDOVELLE contiene 60,9 mg di lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nota: consultare le informazioni per il medico dei medicinali utilizzati in concomitanza al fine di identificare potenziali interazioni.

#### • Effetti degli altri medicinali su ENDOVELLE

I progestinici incluso il dienogest vengono metabolizzati soprattutto dal sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizzato a livello della mucosa intestinale e nel fegato. Pertanto, gli induttori o gli inibitori del CYP3A4 possono influenzare il metabolismo del progestinico.

Un aumento della clearance degli ormoni sessuali dovuto ad induzione enzimatica può ridurre l'effetto terapeutico di ENDOVELLE con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati, quali ad esempio cambiamenti del profilo del sanguinamento uterino.

Una riduzione della clearance degli ormoni sessuali dovuta ad inibizione enzimatica può aumentare l'esposizione al dienogest, con la possibilità di comparsa di effetti indesiderati.

- Sostanze che aumentano la clearance degli ormoni sessuali (efficacia diminuita per induzione enzimatica) ad esempio: fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina e forse anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, e prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo alcuni giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può permanere per almeno 4 settimane.

L'effetto dell'induttore del CYP3A4 rifampicina è stato studiato in donne sane in postmenopausa. La co-somministrazione di rifampicina con compresse di estradiolo valerato/dienogest ha portato ad una significativa diminuzione delle concentrazioni di dienogest ed estradiolo allo stato stazionario e dell'esposizione sistemica ai principi attivi. L'esposizione sistemica al dienogest e all'estradiolo allo stato stazionario, misurata dalla AUC (0-24 ore), è stata ridotta rispettivamente dell'83% e del 44%.

- Sostanze con effetto variabile sulla clearance degli ormoni sessuali:

Quando sono co-somministrate con gli ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse le combinazioni con inibitori dell'HCV possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

- Sostanze che riducono la clearance degli ormoni sessuali (inibitori enzimatici):

Il dienogest è un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

La rilevanza clinica di interazioni potenziali con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori enzimatici del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dienogest.

La somministrazione concomitante al potente inibitore del CYP3A4 ketoconazolo, ha determinato un aumento dell'AUC(0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario pari a 2,9 volte. La somministrazione concomitante con l'inibitore moderato del CYP3A4 eritromicina, ha determinato un aumento dell'AUC(0-24 ore) del dienogest allo stato stazionario pari a 1,6 volte.

#### • Effetti di dienogest 2 mg su altri medicinali

Sulla base degli studi d'inibizione in vitro, un'interazione clinicamente rilevante del dienogest con il metabolismo di altri medicinali mediato dal sistema citocromo P450 appare improbabile.

#### • Interazioni con il cibo

Un pasto standard con alto contenuto di grassi non ha influito sulla biodisponibilità di dienogest 2 mg..

#### • Esami di laboratorio

L'uso di progestinici può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici) quali ad esempio, la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori di riferimento di laboratorio

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Vi sono dati limitati riguardanti l'uso del dienogest in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ENDOVELLE non deve essere somministrato a donne in gravidanza perché non c'è necessità di trattare l'endometriosi durante la gravidanza.

### Allattamento

Il trattamento con ENDOVELLE durante l'allattamento non è raccomandato.

Non è noto se il dienogest sia escreto nel latte umano. I dati nell'animale dimostrano che il dienogest viene escreto nel latte di ratto.

La decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con ENDOVELLE deve tenere conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Sulla base dei dati disponibili, durante il trattamento con dienogest l'ovulazione è inibita nella maggior parte delle pazienti. Tuttavia, ENDOVELLE non è un contraccettivo.

Se è richiesta la contraccezione, deve essere usato un metodo non ormonale (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base dei dati disponibili, il ciclo mestruale ritorna alla normalità entro due mesi dalla cessazione del trattamento con ENDOVELLE.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I prodotti contenenti dienogest non alterano la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

La presentazione delle reazioni avverse è basata su MedDRA.

Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una specifica reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Gli effetti indesiderati si manifestano più comunemente durante i primi mesi di trattamento con ENDOVELLE e tendono a diminuire con la prosecuzione del trattamento. Possono verificarsi cambiamenti delle caratteristiche del sanguinamento, come spotting, sanguinamenti irregolari o amenorrea. Nelle utilizzatrici di dienogest 2 mg compresse sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati durante il trattamento con dienogest 2 mg compresse sono: cefalea (9,0%), fastidio al seno (5,4%), umore depresso (5,1%) e acne (5,1%).

Inoltre, nella maggior parte delle pazienti trattate CON DIENOGEST si verificano modificazioni nel profilo del sanguinamento mestruale. I profili del sanguinamento mestruale sono stati valutati sistematicamente attraverso i diari delle pazienti e sono stati analizzati utilizzando un periodo di riferimento di 90 giorni, come raccomandato dall'OMS (WHO 90 days reference period method). Durante i primi 90 giorni di trattamento

con dienogest 2 mg sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=290; 100%): amenorrea (1,7%), sanguinamento infrequente (27,2%), sanguinamento frequente (13,4%), sanguinamento irregolare (35,2%), sanguinamento prolungato (38,3%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (19,7%). Durante il quarto periodo di riferimento sono stati osservati i seguenti profili di sanguinamento (n=149; 100%): amenorrea (28,2%), sanguinamento infrequente (24,2%), sanguinamento frequente (2,7%), sanguinamento irregolare (21,5%), sanguinamento prolungato (4,0%), sanguinamento normale, cioè nessuna delle categorie precedenti (22,8%). Cambiamenti nei profili del sanguinamento mestruale sono stati riportati solo occasionalmente come evento avverso dalle pazienti (vedere la tabella degli eventi avversi).

Le frequenze delle reazioni avverse da farmaco (ADRs) secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (MedDRA SOCs) riportate con dienogest 2 mg sono riassunte nella tabella sottostante. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Le frequenze derivano dai dati ottenuti da 4 studi clinici, che hanno coinvolto 332 pazienti (100%).



Tabella 1, tabella delle reazioni avverse, studi clinici fase III, N= 332

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		anemia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	aumento di peso	diminuzione di peso, aumento dell'appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>	umore depresso, disturbo del sonno, nervosismo, perdita della libido, cambiamento d'umore	Ansia, depressione, sbalzi d'umore
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea, emicrania	squilibri del sistema nervoso autonomo, disturbo dell'attenzione
<b>Patologie dell'occhio</b>		secchezza oculare
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		tinnito
<b>Patologie cardiache</b>		disturbo aspecifico dell'apparato circolatorio, palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>		ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	nausea, dolore addominale, flatulenza, distensione addominale, vomito	diarrea, stitichezza, senso di fastidio all'addome, infiammazione gastrointestinale, gengivite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	acne, alopecia	secchezza della cute, iperidrosi prurito, irsutismo, onicoclasia, forfora, dermatite, crescita anomala dei capelli, reazione di fotosensibilità, disturbi della pigmentazione

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	dolore osseo, spasmi muscolari, dolore alle estremità, pesantezza alle estremità
Patologie renali ed urinarie		infezioni delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	senso di fastidio mammario, ciste ovarica, vampate di calore, sanguinamento uterino/vaginale compreso lo spotting	candidiasi vaginale, secchezza vulvovaginale, secrezione genitale, dolore pelvico, vulvovaginite atrofica, nodulo mammario, mastopatia fibrocistica, indurimento mammari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, irritabilità	edema

#### Riduzione della densità minerale ossea

In uno studio clinico non controllato su 111 donne adolescenti (12-<18 anni) che venivano trattate con dienogest, 103 sono state sottoposte a misurazioni della BMD. Approssimativamente il 72% delle partecipanti a questo studio hanno avuto una riduzione della BMD a livello delle vertebre lombari (L2L4) dopo 12 mesi di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Gli studi di tossicità acuta condotti con dienogest non indicano un rischio di effetti avversi acuti in caso di assunzione involontaria di un multiplo della dose terapeutica giornaliera. Non vi sono antidoti specifici. L'assunzione giornaliera di 20-30 mg di dienogest (10-15 volte superiore alla dose contenuta in ENDOVELLE) per un periodo di 24 settimane è stata molto ben tollerata.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici, codice ATC: G03D08.

Il dienogest è un derivato del nortestosterone privo di attività androgena, ma dotato piuttosto di un'attività antiandrogena pari a circa un terzo di quella del ciproterone acetato. Il dienogest si lega al recettore del progesterone dell'utero umano con un'affinità relativa pari a solo il 10% di quella del progesterone. Nonostante la sua bassa affinità per il recettore del progesterone, il dienogest ha un potente effetto

progestinico in vivo. Il dienogest non ha una significativa attività androgena, mineralcorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

Il dienogest agisce sull'endometriosi riducendo la produzione endogena di estradiolo, con conseguente soppressione degli effetti trofici dell'estradiolo sia sull'endometrio eutopico sia su quello ectopico. In seguito a somministrazione continua, il dienogest crea un ambiente endocrino ipoestrogenico ed iperprogestinico, causando una iniziale decidualizzazione del tessuto endometriale seguita da atrofia delle lesioni endometriose.

#### Dati sull'efficacia

Uno studio della durata di 3 mesi condotto su 198 pazienti con endometriosi ha dimostrato la superiorità di dienogest rispetto al placebo. Il dolore pelvico associato all'endometriosi è stato misurato su una Visual Analogue Scale (0-100 mm). Dopo 3 mesi di trattamento con dienogest 2 mg è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo ( $\Delta=12,3$  mm; 95% IC:6,4-18,1;  $p<0,0001$ ) ed una riduzione clinicamente significativa del dolore rispetto al basale (riduzione media= $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

Dopo tre mesi di trattamento, una riduzione del dolore pelvico associato all'endometriosi almeno del 50% senza aumento rilevante della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 37,3% delle pazienti trattate con Dienogest 2 mg (placebo: 19,8%); una riduzione del dolore pelvico associato all'endometriosi almeno del 75% senza rilevante aumento della terapia antidolorifica concomitante è stata raggiunta nel 18,6% delle pazienti trattate con Dienogest 2 mg (placebo: 7,3%).

Il prolungamento in aperto del medesimo studio controllato verso placebo ha suggerito un miglioramento continuo del dolore pelvico associato all'endometriosi per un periodo di trattamento fino a 15 mesi.

I risultati verso placebo sono supportati da quelli ottenuti in uno studio di confronto con un GnRH-agonista, della durata di 6 mesi, condotto su 252 pazienti con endometriosi.

Tre studi condotti su un totale di 252 pazienti che hanno ricevuto una dose giornaliera di 2 mg di dienogest hanno dimostrato una riduzione importante delle lesioni endometriose dopo 6 mesi di trattamento.

In un piccolo studio (n=8 pazienti per dose), è stato dimostrato che una dose giornaliera di 1 mg di dienogest induce uno stato anovulatorio dopo 1 mese di trattamento. L'efficacia contraccettiva di Dienogest 2 mg non è stata valutata in studi più ampi.

#### Dati sulla sicurezza

I livelli di estrogeni endogeni sono moderatamente soppressi durante il trattamento con dienogest 2 mg.

Attualmente non sono disponibili dati a lungo termine sulla densità minerale ossea (BMD) e sul rischio di fratture nelle utilizzatrici di Dienogest 2 mg. La BMD è stata valutata in 21 pazienti adulte prima e dopo sei mesi di trattamento con Dienogest 2 mg e non è stata osservata riduzione nella densità minerale ossea media. In 29 pazienti trattate con leuprorelina acetato (LA), dopo lo stesso periodo di trattamento è stata riscontrata una riduzione media del  $4,04\% \pm 4,84\%$  ( $\Delta$  fra gruppi = 4,29%; 95% IC: 1,93 - 6,66;  $p<0,0003$ )

Durante un trattamento con Dienogest 2 mg fino a 15 mesi (n=168) non sono state osservate alterazioni significative nei parametri standard di laboratorio (inclusi parametri ematologici ed ematochimici, enzimi epatici, lipidogramma, ed emoglobina glicata (HbA1C)).

#### Sicurezza nelle adolescenti

La sicurezza di dienogest relativamente alla BMD è stata valutata in uno studio clinico non controllato durato 12 mesi e condotto su 111 donne adolescenti (da 12 a <18 anni) con endometriosi clinicamente sospetta o confermata. La variazione media relativa della BMD delle vertebre lombari (L2-L4) dall'inizio del trattamento in 103 pazienti è stata pari a -1.2%. In un sottogruppo di pazienti con BMD ridotta, sono state effettuate misurazioni successive a 6 mesi dalla fine del trattamento che hanno dimostrato un aumento della BMD (-0,6%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### • Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il dienogest viene rapidamente e quasi completamente assorbito. Concentrazioni sieriche di picco pari a 47 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 1 ora e mezza dall'ingestione di una compressa. La biodisponibilità è di circa il 91%. La farmacocinetica del dienogest è proporzionale alla dose entro l'intervallo di dosaggio di 1-8 mg.

### • Distribuzione

Il dienogest si lega all'albumina sierica e non alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG) né alla globulina che lega i corticoidi (CBG). Il 10% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, mentre il 90% è legato in modo aspecifico all'albumina.

Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) del dienogest è di 40 l.

### • Biotrasformazione

Il dienogest viene completamente metabolizzato attraverso le vie note del metabolismo degli steroidi, con formazione di metaboliti per la maggior parte privi di attività endocrina. Studi in vitro ed in vivo dimostrano che il principale enzima coinvolto nel metabolismo del dienogest è il CYP3A4. I metaboliti sono escreti molto rapidamente e, di conseguenza, il dienogest immodificato risulta essere la frazione prevalente nel plasma.

La clearance metabolica dal siero (Cl/F) è di 64 ml/min..

### • Eliminazione

I livelli sierici del dienogest diminuiscono con andamento bifasico. La fase terminale di eliminazione è caratterizzata da una emivita di circa 9-10 ore. Il dienogest è escreto sotto forma di metaboliti con un rapporto di escrezione urinaria/fecale di circa 3:1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg. L'emivita di escrezione dei metaboliti urinari è di 14 ore. Dopo somministrazione orale, approssimativamente l'86% della dose somministrata viene eliminata entro 6 giorni. La maggior parte di questa quantità è eliminata entro le prime 24 ore soprattutto attraverso le urine.

### • Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dai livelli di SHBG. In seguito ad assunzione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 1,24 volte e lo stato stazionario è raggiunto dopo 4 giorni di trattamento. La farmacocinetica del dienogest dopo somministrazione ripetuta di ENDOVELLE può essere calcolata dalla farmacocinetica della dose singola.

### • Farmacocinetica in popolazioni speciali di pazienti

ENDOVELLE non è stato studiato in modo specifico in soggetti con funzionalità renale compromessa.  
ENDOVELLE non è stato studiato in soggetti con funzionalità epatica compromessa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Tuttavia, si deve tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Amido di mais  
Povidone

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono contenute in blister con lamina di alluminio perforabile e pellicola di PVC/PVDC.

Confezioni da:

1 x 28 compresse (confezione calendario)  
3 x 28 compresse (confezione calendario)  
6 x 28 compresse (confezione calendario)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Exeltis Healthcare S.L.  
Av. Miralcampo 7 - Poligono Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares - Guadalajara  
Spagna

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

046899011 - "2 mg compresse" 1x28 compresse in blister pvc/pvdc confezione calendario  
046899023 - "2 mg compresse" 3x28 compresse in blister pvc/pvdc confezione calendario

046899035 - "2 mg compresse" 6x28 compresse in blister pvc/pvdc confezione calendario

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco