

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Endovelle 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg dienogest.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 60,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, runda tabletter, 5 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av endometrios.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Endovelle är en tablett dagligen utan uppehåll, helst tagen vid samma tid varje dag, med lite vätska efter behov. Tabletten kan tas med eller utan mat.

Tabletterna måste tas kontinuerligt, oberoende av vaginalblödning. När en förpackning är slut, ska nästa påbörjas utan uppehåll.

Behandlingen kan påbörjas vilken dag som helst i menstruationscykeln.

All hormonell antikonception måste avslutas innan behandling med Endovelle påbörjas. Vid behov av antikonception ska icke-hormonella preventivmetoder användas (t.ex. barriärmetod).

Glömd tablett

Effekten av Endovelle kan minska i händelse av glömda tabletter, vid kräkningar och/eller diarré (om det inträffar inom 3-4 timmar efter tablettintag). Om en eller flera tabletter glöms, ska kvinnan ta endast en tablett så snart hon kommer ihåg det, och sedan fortsätta vid vanlig tid nästa dag. En tablett som inte absorberats på grund av kräkningar eller diarré ska på samma sätt ersättas med en ny tablett.

Tilläggsinformation om särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Endovelle är inte indicerat för barn före menarke.

I klinisk studie utan kontrollgrupp undersöktes effekt och säkerhet för dienogest under 12 månaders behandling av 111 unga kvinnor (12 till < 18 år) med kliniskt misstänkt eller konstaterad endometrios (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Äldre

Det finns ingen relevant indikation för användning av Endovelle hos äldre.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Endovelle är kontraindicerat hos patienter som har eller har haft svår leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns inga data som tyder på att patienter med nedsatt njurfunktion behöver dosjustering.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Endovelle ska inte användas vid något av nedanstående tillstånd, som delvis baseras på information om andra läkemedel som enbart innehåller progestogen. Om något av dessa tillstånd skulle uppstå under användning av Endovelle, måste behandlingen omedelbart avbrytas:

- aktiv venös tromboembolisk sjukdom
- tidigare eller pågående arteriell och kardiovaskulär sjukdom (t.ex. myokardinfarkt, cerebrovaskulär händelse, ischemisk hjärtsjukdom)
- diabetes mellitus med kärlkomplikationer
- tidigare eller pågående svår leversjukdom så länge som leverfunktionsvärdena inte har normaliserats
- tidigare eller pågående levertumörer (benigna eller maligna)
- kända eller misstänkta könshormonberoende maligniteter
- odiagnostiserad vaginalblödning
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Eftersom Endovelle är ett läkemedel som innehåller enbart progestogen, kan man anta att de varningar och försiktighetsåtgärder som gäller vid användning av preparat som innehåller enbart progestogen också gäller vid användning av Endovelle, även om inte alla varningar och försiktighetsåtgärder baseras på fynd i kliniska studier med dienogest.

Om något av de tillstånd/riskfaktorer som nämns nedan förekommer eller förvärras, bör en individuell risk-nyttaanalys ske innan behandlingen med Endovelle påbörjas eller fortsätter.

- Allvarlig blödning från livmodern

Blödning från livmodern, till exempel hos kvinnor med uterin adenomyos eller uterint leiomyom kan förvärras vid användning av Endovelle. Om blödningen är riklig och långvarig, kan detta leda till

anemi (svår sådan i vissa fall). Om användningen leder till anemi bör man överväga att avbryta behandlingen med Endovelle.

- Förändringar i blödningsmönstret

De flesta patienter som behandlas med dienogest upplever förändringar i blödningsmönstret (se avsnitt 4.8).

- Cirkulationsstörningar

Baserat på epidemiologiska studier finns det lite belägg för ett samband mellan preparat innehållande enbart progestogen och en ökad risk för myokardinfarkt eller cerebral tromboemboli. Risken för kardiovaskulära eller cerebrala händelser har snarare samband med stigande ålder, hypertoni och rökning. Hos kvinnor med hypertoni kan risken för stroke vara något förhöjd vid användning av preparat som enbart innehåller progestogen.

Även om det inte är statistiskt signifikant, finns det några studier som indikerar en något ökad risk för venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli) i samband med användning av preparat innehållande enbart progestogen. Allmänt kända riskfaktorer för venös tromboemboli (VTE) omfattar positiv personlig eller familjär anamnes (VTE hos syskon eller förälder i relativt unga år), ålder, fetma, långvarig immobilisering, omfattande kirurgi eller allvarligt trauma. Vid långvarig immobilisering rekommenderas att behandlingen med Endovelle avbryts (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och att behandlingen inte återinsätts förrän två veckor efter fullständig remobilisering.

Den ökade risken för tromboemboli i puerperiet måste övervägas.

Behandlingen ska omedelbart avbrytas om det finns symtom på eller misstanke om en arteriell eller venös trombotisk händelse.

- Tumörer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier rapporterade att det finns en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för bröstcancerdiagnos hos kvinnor under pågående användning av orala preventivmedel, i första hand preparat som innehåller både östrogen och progestogen. Den förhöjda risken försvinner gradvis inom loppet av 10 år efter avslutad användning av orala kombinationspreparat. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor som är yngre än 40 år, är det förhöjda antalet bröstcancerdiagnoser hos kvinnor som använder eller nyligen har använt orala kombinationspreparat litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Risken för bröstcancerdiagnos hos användare av preparat innehållande enbart progestogen kan vara ungefär lika stor som vid användning av orala kombinationspreparat. För preparat som innehåller enbart progestogen baseras dock resultaten på mycket mindre användarpopulationer och är därmed inte så säkra som för orala kombinationspreparat. Dessa studier ger inte bevis på något orsakssamband. Det observerade mönstret med ökad risk kan bero på tidigare diagnos på bröstcancer hos användare av orala preventivmedel, de biologiska effekterna av orala preventivmedel eller en kombination av båda faktorerna. Den bröstcancer som diagnostiseras hos användare av orala preventivmedel tenderar att inte vara lika kliniskt framskriden som den cancer som diagnostiseras hos dem som aldrig har använt orala preventivmedel.

I sällsynta fall har benigna levertumörer och, i ännu mer sällsynta fall, maligna levertumörer rapporterats hos användare av hormonella substanser såsom den som ingår i Endovelle. I enstaka fall har dessa tumörer orsakat livshotande intraabdominella blödningar. Vid svåra smärtor i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som tar Endovelle, bör levertumör övervägas som differentialdiagnos.

- Osteoporos

Förändringar i bentäthet.

Användningen av dienogest hos ungdomar (12 till < 18 år) under en behandlingsperiod på 12 månader var förknippad med en minskad bentäthet i ländryggen (L2–L4). Den genomsnittliga relativa förändringen i bentäthet från baslinjen till avslutad behandling var -1,2 % med ett intervall mellan -6 % och 5 % (95 % KI: -1,70 % och -0,78 %, n = 103).

Upprepade mätningar vid 6 månader efter avslutad behandling i en undergrupp med minskade bentäthetsvärden visade en trend mot återhämtning. (Genomsnittlig relativ ändring från baslinjen: -2,3 % vid avslutad behandling och -0,6 % vid 6 månader efter avslutad behandling med ett intervall mellan -9 % och 6 % [95 % KI: -1,20 % och 0,06 %; n = 60]).

Minskad bentäthet är särskilt oroande under tonåren och i tidig vuxen ålder, en kritisk period av benbildning. Det är inte känt om minskad bentäthet i denna population kommer att minska maximal bentäthet och öka risken för frakturer senare i livet. (Se avsnitt 4.2 och 5.1.)

Hos patienter som löper ökad risk för osteoporos bör en grundlig risk-nyttabedömning göras innan behandling med Endovelle påbörjas eftersom de endogena östrogennivåerna minskar måttligt under behandling med Endovelle (se avsnitt 5.1).

Tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin, antingen från kosten eller från kosttillskott, är viktigt för benhälsan hos kvinnor i alla åldrar.

- Andra tillstånd

Patienter med anamnes på depression bör observeras noga och behandlingen bör avbrytas om allvarlig depression återkommer.

Dienogest tycks vanligtvis inte påverka blodtrycket hos normotensiva kvinnor. Om emellertid en kvarstående kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under användning av Endovelle, bör Endovelle sättas ut och hypertoni behandlas.

Återfall av kolestatisk gulsot och/eller pruritus som debuterat under graviditet eller tidigare användning av könssteroider kräver att Endovelle sätts ut.

Dienogest kan ha en liten effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans. Kvinnliga diabetiker, särskilt de med anamnes på graviditetsdiabetes, ska noggrant övervakas under tiden de tar Endovelle.

Kloasma kan förekomma i enstaka fall, särskilt hos kvinnor med anamnes på kloasma under graviditet. Kvinnor med tendens till kloasma bör undvika exponering för sol eller ultraviolett strålning under tiden de tar Endovelle.

Det är större sannolikhet för ektopiska graviditeter hos användare av preparat innehållande enbart progestogen än hos användare av orala kombinationspreparat.

Hos kvinnor med anamnes på extrauterin graviditet eller försämrad äggledarfunktion ska därför beslut om användning av Endovelle fattas först efter en noggrann avvägning av fördelarna mot riskerna.

Kvarstående ovarialfolliklar (ofta kallade funktionella ovarialcystor) kan uppstå under användning av Endovelle. De flesta av dessa folliklar är asymtomatiska, även om vissa kan åtföljas av bäckensmäta.

- Laktos

Varje Endovelle-tablett innehåller 60,9 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för identifiering av potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Endovelle

Progestogener, såsom dienogest, metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4) som finns i tarmslemhinnan och levern. Därför kan läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4 påverka metabolismen av progestogen.

Ökad clearance av könshormoner på grund av enzyminduktion kan minska den terapeutiska effekten av Endovelle och orsaka biverkningar, t.ex. förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Minskad clearance av könshormoner på grund av enzyminhibition kan öka exponeringen för dienogest och orsaka biverkningar.

- Substanser som ökar clearance av könshormoner (minskar effekten genom enzyminduktion), t.ex.:

Fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin och möjligen även oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras i allmänhet inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Effekten av CYP3A4-induceraren rifampicin undersöktes hos friska postmenopausala kvinnor. Administrering av rifampicin samtidigt med östradiolvalerat-/dienogesttabletter gav signifikant sänkta koncentrationer vid steady state och signifikant minskad systemisk exponering för dienogest och östradiol. Den systemiska exponeringen för dienogest och östradiol vid steady state, mätt som $AUC_{(0-24\text{ h})}$, minskade med 83 % respektive 44 %.

- Substanser med varierande effekt på clearance av könshormoner:

När könshormoner administreras samtidigt med många kombinationer av hiv-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare, kan plasmakoncentrationen av progestinet öka eller minska. Nettoeffekterna av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevanta.

- Substanser som minskar clearance av könshormoner (enzymhämmare):

Dienogest är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4.

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av dienogest.

Samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol resulterade i en 2,9-faldig ökning av $AUC_{(0-24\text{ h})}$ för dienogest vid steady state. Samtidig administrering av den måttliga hämmaren erytromycin ökade $AUC_{(0-24\text{ h})}$ för dienogest vid steady state med 1,6 gånger.

- Endovelles effekt på andra läkemedel

Baserat på inhibitionsstudier *in vitro* är en kliniskt relevant interaktion mellan dienogest och cytokrom P450-enzymmedierad metabolism av andra läkemedel osannolik.

- Interaktion med mat

Endovelles biotillgänglighet påverkas inte av en standardiserad, fettrik måltid.

- Laboratorietester

Användning av progestogener kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, t.ex. biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner), parametrar för kolhydratmetabolism

och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom gränserna för normala laboratorievärden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad data från användningen av dienogest hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Endovelle ska inte ges till gravida kvinnor eftersom det inte finns något behov av att behandla endometrios under graviditet.

Amning

Behandling med Endovelle rekommenderas inte under amning.

Det är okänt om dienogest utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att dienogest utsöndras i mjölk hos råttor.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Endovelle efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Baserat på tillgängliga data, hämmas ägglossningen hos de flesta patienter som behandlas med dienogest, men Endovelle är inte ett preventivmedel.

Vid behov av antikonception ska en icke-hormonell metod användas (se avsnitt 4.2).

Baserat på tillgängliga data, återgår menstruationscykeln till det normala inom 2 månader efter avslutad behandling med Endovelle.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedel innehållande dienogest har inte observerats ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA.

Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar är vanligare under de första månaderna efter påbörjad behandling med Endovelle och avtar vid fortsatt behandling. Det kan förekomma förändringar i blödningsmönstret, såsom stänklödnings, oregelbundna blödnings eller amenorré. Följande biverkningar har rapporterats hos användare av dienogest 2 mg tabletter.

De oftast rapporterade biverkningarna vid behandling med dienogest 2 mg är huvudvärk (9,0 %), obehag i bröstet (5,4 %), nedstämdhet (5,1 %) och akne (5,1 %).

Dessutom upplever de flesta patienter som behandlas med dienogest förändringar i blödningsmönstret. Blödningsmönstren har utvärderats systematiskt med utgångspunkt från patientdagböcker och analyserats med hjälp av WHO:s referensperiodmetod på 90 dagar. Under de första 90 dagarna av behandlingen med dienogest 2 mg observerades följande blödningsmönster (n = 290; 100 %):

amenorré (1,7 %), infrekvent blödning (27,2 %), frekvent blödning (13,4 %), oregelbunden blödning (35,2 %), långvarig blödning (38,3 %), normal blödning, d.v.s. ingen av tidigare nämnda kategorier (19,7 %). Under den fjärde referensperioden observerades följande blödningsmönster (n = 149; 100 %): amenorré (28,2 %), infrekvent blödning (24,2 %), frekvent blödning (2,7 %), oregelbunden blödning (21,5 %), långvarig blödning (4,0 %), normal blödning d.v.s. ingen av tidigare nämnda kategorier (22,8 %). Förändringar i blödningsmönster rapporterades endast sporadiskt som biverkningar av patienterna (se biverkningstabellen).

I tabellen nedan sammanfattas de biverkningar som rapporterats för dienogest 2 mg i enlighet med MedDRAs organklassificering (MedDRA-SOC). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande frekvens. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Frekvenserna baseras på samlade data från fyra kliniska prövningar, som inkluderade 332 patienter (100 %).

Tabell 1, biverkningar, kliniska fas III-prövningar, n = 332

Organsystemklass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		anemi
Metabolism och nutrition	viktökning	viktnedgång ökad aptit
Psykiska störningar	nedstämdhet sömnstörning nervositet förlorad libido humörförändring	ångest depression humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk migrän	obalans i autonoma nervsystemet störd uppmärksamhetsförmåga
Ögon		torra ögon
Öron och balansorgan		tinnitus
Hjärtat		ospecifik cirkulationsstörning palpitationer
Blodkärl		hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		dyspné
Magtarmkanalen	illamående buksmärtor flatulens utspänd buk kräkningar	diarré förstoppning bukbesvär gastrointestinal inflammation gingivit
Hud och subkutan vävnad	akne alopeci	torr hud hyperhidros klåda hirsutism onykoklas mjäll dermatit onormal hårväxt ljuskänslighetsreaktion pigmentstörningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärtor	skelettsmärter muskelspasmer smärter i extremiteter tyngdkänsla i extremiteter
Njurar och urinvägar		urinvägsinfektion

Organsystemklass (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	obehag i bröstet ovarialcystor värmevallningar uterin/vaginal blödning inklusive stänklödnningar	vaginal kandidos vulvovaginal torrhet genital flytning bäckensmärtor atrofisk vulvovaginit bröstknutor fibrocystisk bröstsjukdom bröstinduration
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteniska tillstånd irritabilitet	ödem

Minskad bentäthet

I en icke-kontrollerad klinisk studie med 111 unga kvinnor (12 till < 18 år) som behandlades med dienogest, hade 103 kvinnor resultat från bentäthetsmätningar. Ungefär 72 % av dessa studiedeltagare uppvisade en minskad bentäthet i ländryggen (L2–L4) efter 12 månaders användning (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akuta toxicitetsstudier på dienogest indikerade inte någon risk för akuta biverkningar vid oavsiktligt intag av många gånger den dagliga terapeutiska dosen. Det finns ingen specifik antidot. Dagligt intag av 20–30 mg dienogest (10–15 gånger högre dos än i Endovelle) under 24 veckors användning tolererades mycket bra.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener, ATC-kod: G03DB08

Dienogest är ett nortestosteronderivat utan androgen aktivitet, utan snarare med en antiandrogen aktivitet på ungefär en tredjedel av den hos cyproteronacetat. Dienogest binds till progesteronreceptorn i human uterus med endast 10 % av den relativa affiniteten för progesteron. Trots den låga affiniteten till progesteronreceptorn, har dienogest en stark progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har inte någon signifikant androgen, mineralokortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*. Dienogest verkar på endometrios genom att minska den endogena produktionen av estradiol och upphäver därigenom de trofiska effekterna av estradiol på både det eutopiska och ektopiska endometriet. Om dienogest ges kontinuerligt uppstår en hypoestrogen, hypergestagen endokrin miljö, som orsakar initial decidualisering av endometrievävnaden, följd av atrofi av endometrielesioner.

Effektdata

Dienogests överlägsenhet över placebo visades i en 3-månaders studie som omfattade 198 patienter med endometrios. Bäckensmärtor i samband med endometrios mättes på en visuell analog skala (0–100 mm). Efter 3 månaders behandling med dienogest 2 mg kunde såväl en statistiskt signifikant

skillnad jämfört med placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % KI: 6,4–18,1; $p < 0,0001$) som en kliniskt betydelsefull smärtreduktion jämfört med baslinjen (genomsnittlig reduktion = $27,4$ mm $\pm$ 22,9) påvisas.

Efter 3 månaders behandling uppnåddes en minskning på 50 % eller mer av bäckensmärtor i samband med endometrios utan en relevant ökning av samtidigt intaget av smärtstillande läkemedel hos 37,3 % av patienterna som behandlades med dienogest 2 mg (placebo: 19,8 %); en minskning på 75 % eller mer av bäckensmärtor i samband med endometrios utan relevant ökning av samtidigt intaget av smärtstillande läkemedel uppnåddes hos 18,6 % av patienterna som behandlades med dienogest 2 mg (placebo: 7,3 %).

Den öppna förlängningen av denna placebokontrollerade studie tyder på en kontinuerlig förbättring av bäckensmärtor i samband med endometrios vid behandling i upp till 15 månader.

De placebokontrollerade resultaten stöddes av de resultat som påvisats i en 6-månaders aktivkontrollerad studie jämfört med en GnRH agonist som omfattade 252 patienter med endometrios.

Tre studier där totalt 252 patienter fick en daglig dos på 2 mg dienogest visade en betydande minskning av endometrisk lesioner efter 6 månaders behandling.

I en liten studie ($n = 8$ per dosgrupp), har en daglig dos på 1 mg dienogest visat sig inducera en anovulation efter 1 månads behandling. Den kontraceptiva effekten hos dienogest 2 mg har inte studerats i några större studier.

Säkerhetsdata

Endogena estrogennivåer blir måttligt reducerade under behandling med dienogest 2 mg.

För närvarande finns inga långtidsdata på bentäthet och risken för frakturer hos användare av dienogest 2 mg. Bentätheten bedömdes hos 21 vuxna patienter före och efter 6 månaders behandling med dienogest 2 mg och utan att tecken på en minskning av medelvärde för bentätheten kunde ses. Hos 29 patienter som behandlats med leuprorelinacetat (LA) noterades en minskning på i medeltal $4,04\% \pm 4,84$ efter samma period (Δ mellan grupper = 4,29 %; 95 % KI: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

Inga signifikanta förändringar i vanliga genomsnittliga laboratorieparametrar, inklusive hematologi, blodkemi, leverenzym, lipider och HbA1C observerades under behandling med dienogest 2 mg i upp till 15 månader ($n = 168$).

Säkerhet hos ungdomar

Säkerheten för dienogest med avseende på bentäthet undersöktes i en icke-kontrollerad klinisk studie över 12 månader i 111 unga kvinnor (12 till < 18 år) med kliniskt misstänkt eller bekräftad endometrios. I de 103 patienterna med bentäthetsmätningar var den genomsnittliga relativa förändringen i bentäthet i ländryggen (L2–L4) från baslinjen -1,2 %. I en undergrupp av patienterna med minskad bentäthet gjordes en uppföljande mätning 6 månader efter avslutad behandling, vilken visade en ökning i bentäthet till -0,6 %.

Långtidssäkerhet

En långvarig observationsstudie med aktiv uppföljning genomfördes efter godkännandet för försäljning för att undersöka incidensen av första tecken på eller försämring av kliniskt relevant depression och förekomsten av anemi. Totalt inkluderades 27 840 kvinnor med en nyligen förskrivna hormonterapi för endometrios i studien och följdes i upp till 7 år.

Totalt började 3 023 kvinnor som ordinerats dienogest 2 mg och 3 371 patienter som ordinerats andra godkända läkemedel för endometrios i studien. Den totala justerade riskkvoten för nya fall av anemi var 1,1 (95 % KI: 0,4–2,6) bland patienter som fick dienogest jämfört med patienter som fick andra godkända läkemedel för endometrios. Den justerade riskkvoten för depressionsrisk var 1,8 (95 % KI: 0,3–9,4) med dienogest jämfört med andra godkända läkemedel för endometrios. En något ökad risk

för depression kunde inte uteslutas bland användarna av dienogest jämfört med användarna av andra godkända läkemedel för endometrios.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

- Absorption

Oralt administrerat dienogest absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på 47 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter ett engångsintag. Biotillgängligheten är ca 91 %. Dienogests farmakokinetik är dosproportionell i dosområdet 1–8 mg.

- Distribution

Dienogest binds till serumalbumin och binds inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). 10 % av läkemedlets totala serumkoncentration utgörs av fri steroid, medan 90 % är ospecifikt bundet till albumin.

Dienogests skenbara distributionsvolym (V_d/F) är 40 l.

- Metabolism

Dienogest metaboliseras helt via de kända metabolismvägarna för steroider, genom bildning av endokrinologiskt huvudsakligen inaktiva metaboliter. Baserat på studier *in vitro* och *in vivo* är CYP3A4 det viktigaste enzymet vid metabolisering av dienogest. Metaboliterna utsöndras mycket snabbt, så att oförändrat dienogest är den dominerande fraktionen i plasma.

Metabolisk clearance från serum, Cl/F , är 64 ml/min.

- Eliminering

Serumnivåerna av dienogest sänks i två faser. Den slutliga dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på ca 9-10 timmar. Dienogest utsöndras i form av metaboliter via urin och feces i förhållandet ca 3:1 efter oral administrering av 0,1 mg/kg. Halveringstiden för utsöndring av metaboliter via urin är 14 timmar. Efter oral administrering elimineras ca 86 % av administrerad dos inom 6 dagar. Den största delen av denna mängd utsöndras inom de första 24 timmarna, huvudsakligen via urinen.

- Steady state-förhållanden

Dienogests farmakokinetik påverkas inte av SHBG-nivåer. Efter dagligt intag ökar läkemedlets serumnivåer ca 1,24 gånger och uppnår steady state efter 4 dagars behandling. Dienogests farmakokinetik efter upprepad administrering av Endovelle kan förutsägas med hjälp av farmakokinetiken efter en engångsdos.

- Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Endovelle har inte studerats specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion.
Endovelle har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Man bör dock komma ihåg att könssteroider kan gynna tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna ligger i blisterförpackningar av aluminiumblisterfolie och PVDC-PVC.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 tabletter (kalenderförpackning)
3 x 28 tabletter (kalenderförpackning)
6 x 28 tabletter (kalenderförpackning)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare, S.L.
Avenida Miralcampo, 7
Polígono Industrial Miralcampo,
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57388

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-02-26/2023-12-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-28