

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Endovelle 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de dienogest.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 60,9 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos blancos, redondos, con un diámetro de 5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la endometriosis.

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración:

Vía oral.

Posología

La posología de Endovelle es de un comprimido diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier día del ciclo menstrual.

Antes de iniciar el tratamiento con Endovelle se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

La eficacia de Endovelle puede disminuir en caso de olvido de comprimidos, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, la paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto

como se acuerde; después, continuará al día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. Asimismo, si el comprimido no se absorbe debido a vómitos o diarrea, debe reemplazarse por otro comprimido.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica:

Endovelle no está indicado en niñas antes de la menarquia.

La seguridad y eficacia de Endovelle se ha estudiado en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Población geriátrica:

No hay ninguna indicación pertinente sobre el uso de Endovelle en la población geriátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Endovelle está contraindicado en las pacientes con enfermedad hepática grave, presente o pasada (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay información que sugiera la necesidad de un ajuste de la posología en las pacientes con insuficiencia hepática.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento no debe utilizarse en presencia de cualquiera de las condiciones que se indican a continuación, que se derivan en parte de la información sobre otros preparados que contienen sólo progestágeno. Si cualquiera de estos cuadros aparece durante el uso de este medicamento, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- trastorno tromboembólico venoso activo.
- presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- diabetes mellitus con afectación vascular
- presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- procesos malignos, conocidos o sospechados, dependientes de las hormonas sexuales
- hemorragia vaginal no diagnosticada
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Como este medicamento es un preparado que sólo contiene progestágeno, puede asumirse que las advertencias y precauciones para el uso de preparados que sólo contienen progestágeno también son válidas para el uso de este medicamento, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los respectivos resultados de los estudios clínicos con este medicamento.

Si cualquiera de los cuadros/ factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o se agrava, deben valorarse los beneficios del uso frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular antes de iniciar o continuar el tratamiento con este medicamento.

- Sangrado uterino intenso

El sangrado uterino, por ejemplo, en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de este medicamento. Si el sangrado es intenso y prolongado, puede dar lugar a anemia (grave en algunos casos). En caso de anemia, debe plantearse la suspensión del tratamiento con este medicamento.

- Cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las pacientes tratadas con este medicamento sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual (ver sección 4.8).

- Trastornos circulatorios

En los estudios epidemiológicos hay pocos indicios de relación entre los preparados que sólo contienen progestágenos y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o de tromboembolismo cerebral. En cambio, el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con la edad avanzada, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, los preparados que sólo contienen progestágenos pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular.

Algunos estudios indican que puede haber un ligero aumento, aunque no significativo desde el punto de vista estadístico, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) en relación con el uso de preparados que sólo contienen progestágenos. Entre los factores de riesgo reconocidos generalmente de tromboembolismo venoso se cuentan los antecedentes personales o familiares positivos (tromboembolismo venoso en un hermano o en uno de los padres a una edad relativamente temprana), la edad, la obesidad, la inmovilización prolongada, una cirugía mayor o un traumatismo mayor. En caso de inmovilización prolongada, es aconsejable suspender el uso de este medicamento (en caso de cirugía electiva, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después que se recupere completamente la movilidad.

Debe tenerse en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente si hay síntomas de un incidente trombótico arterial o venoso, o si hay sospecha del mismo.

- Tumores

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AOs), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los diez años siguientes a la suspensión del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOCs en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos es posiblemente de una magnitud parecida a la asociada con los AOCs. Sin embargo, en el caso de los preparados que

sólo contienen progestágenos, las pruebas se basan en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, por lo que son menos concluyentes que en el caso de los AOCs. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOs, a los efectos biológicos de los AOs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente malignos, en usuarias que toman sustancias hormonales como la que contiene este medicamento. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intrabdominales que suponen una amenaza para la vida. Se deberá considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman este medicamento y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

- Osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de este medicamento en adolescentes (de 12 a menos de 18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de -1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103. Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60))

La pérdida de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico del desarrollo óseo. Se desconoce si la disminución de DMO en esta población puede reducir la masa ósea máxima e incrementar el riesgo de fractura en el futuro (ver secciones 4.2 y 5.1).

Se debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en pacientes con un riesgo incrementado de osteoporosis antes de iniciar este medicamento porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con este medicamento (ver sección 5.1).

Un aporte adecuado de calcio y vitamina D, tanto de la dieta como de suplementos alimenticios, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

- Otras afecciones

Se debe seguir de cerca a las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave.

Por lo general, dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso de este medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.

Se deberá interrumpir la administración de este medicamento si hay recurrencia de ictericia colestática y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales.

Dienogest puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas, especialmente con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, mientras toman este medicamento.

Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando este medicamento.

Los embarazos producidos en usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos como método anticonceptivo tienen una mayor probabilidad de ser ectópicos que los embarazos en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o de alteración de la función tubular, el uso de este medicamento debe decidirse únicamente después de sopesar meticulosamente los beneficios y los riesgos.

Durante el uso de este medicamento pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.

- Lactosa

Cada comprimido de Endovelle contiene 62,8 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Debe consultarse la ficha técnica de los medicamentos concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

- Efectos de otros medicamentos sobre Endovelle

Los progestágenos, incluido el dienogest, se metabolizan principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por lo tanto, los inductores o los inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo del progestágeno.

Un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales debido a inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico de este medicamento y puede causar reacciones adversas, por ejemplo, cambios en el perfil de sangrado uterino.

Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales a causa de inhibición enzimática puede aumentar la exposición al dienogest y puede derivar en reacciones adversas.

- *Sustancias que incrementan el aclaramiento plasmático de hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática), por ejemplo:*

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también

oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. Por lo general, la inducción enzimática máxima se observa en pocas semanas. Después de detener el tratamiento, la inducción enzimática puede mantenerse durante unas 4 semanas.

Se estudió el efecto de la rifampicina, un inductor del CYP 3A4, en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración concomitante de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol y dienogest produjo disminuciones significativas de las concentraciones en estado estacionario y exposiciones sistémicas al dienogest y al estradiol. La exposición sistémica al dienogest en estado estacionario, determinada mediante el AUC (0 – 24 h), disminuyó un 83%; la del estradiol, en las mismas condiciones, se redujo un 44%.

-Sustancias con efectos variables en el aclaramiento plasmático de hormonas sexuales:

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del progestágeno. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

- Sustancias que disminuyen el aclaramiento plasmático de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)

El dienogest es sustrato del citocromo P450 (CYP)3A4.

Se desconoce la relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar

las concentraciones

La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, resultó en un incremento de 2,9 veces del AUC (0-24h) en el estado estacionario de dienogest. La administración concomitante con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, incrementó el AUC (0-24h) de dienogest en el estado estacionario 1,6 veces.

• Efectos de Endovelle sobre otros medicamentos

Según estudios de inhibición *in vitro*, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450.

• Interacción con alimentos

Una comida normalizada con un elevado contenido de grasas no afectó a la biodisponibilidad de Endovelle.

• Pruebas de laboratorio

El uso de progestágenos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) (por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de dienogest en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Este medicamento no debe administrarse a las embarazadas porque no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.

Lactancia

No se recomienda el tratamiento con este medicamento durante la lactancia.

Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche humana. Los datos en animales muestran que el dienogest se excreta en la leche de rata.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En base a los datos disponibles, la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con este medicamento. Sin embargo, este medicamento no es un anticonceptivo.

Si se precisa de anticoncepción, debe usarse un método no hormonal (ver sección 4.2).

A partir de los datos disponibles, el ciclo menstrual vuelve a la normalidad al cabo de 2 meses después de cesar el tratamiento con este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

La presentación de las reacciones adversas se basa en MedDRA.

Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio del

tratamiento con este medicamento y remiten con el tratamiento continuado. Puede haber cambios en el patrón del sangrado, como aparición de manchado, sangrado irregular o amenorrea. En las pacientes que toman este medicamento se han notificado las siguientes reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con este medicamento son cefalea (9,0%), molestias en las mamas (5,4%), estado de ánimo deprimido (5,1%) y acné (5,1%).

Además, la mayoría de las pacientes tratadas con este medicamento sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Estos patrones se evaluaron sistemáticamente con el uso de diarios de las pacientes y se analizaron mediante el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los 90 primeros días de tratamiento con este medicamento, se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 290; 100%): amenorrea (1,7%), sangrado infrecuente (27,2%), sangrado frecuente (13,4%), sangrado irregular (35,2%), sangrado prolongado (38,3%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (19,7%).

Durante el cuarto período de referencia se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149; 100%): amenorrea (28,2%), sangrado infrecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongado (4,0%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (22,8%). Las pacientes sólo notificaron ocasionalmente los cambios en el patrón del sangrado menstrual como reacciones adversas (véase el cuadro de reacciones adversas).

La siguiente tabla enumera las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento mediante la clasificación de órganos del sistema de MedDRA (MedDRA SOCs), notificadas con este medicamento. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las frecuencias están basadas en datos agrupados de cuatro estudios clínicos con 332 pacientes (100%).

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas, estudios clínicos de fase III, n = 332.

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Pérdida de peso Aumento del
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo Trastorno del sueño Nerviosismo Disminución de la libido Cambio de humor	Ansiedad Depresión Humor inestable
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo Trastorno de la atención
Trastornos oculares		Sequedad de ojos
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus
Trastornos cardiacos		Trastorno inespecífico del sistema circulatorio Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal Flatulencia Distensión abdominal Vómitos	Diarrea Estreñimiento Molestias abdominales Inflamación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Alopecia	Sequedad de la piel Hiperhidrosis Prurito Hirsutismo Onicoclasia Caspa Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Reacción de fotosensibilidad Trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar	Dolor óseo Espasmos musculares Dolor en las extremidades Pesadez en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias en las mamas Quiste ovárico Sofocos Hemorragia uterina o vaginal, incluyendo manchado	Candidiasis vaginal Sequedad vulvovaginal Flujo vaginal Dolor pélvico Vulvovaginitis atrófica Masa mamaria Enfermedad fibroquística de la mama Induración mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Irritabilidad	Edema

Disminución de la densidad mineral ósea

En un ensayo clínico no controlado con 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) que fueron tratadas con este medicamento, se realizaron mediciones de la DMO a 103 mujeres. Aproximadamente el 72% de estas participantes en el estudio experimentó una disminución de la DMO de la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4) después de 12 meses de uso (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se

invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:
<https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda realizados con el dienogest no han indicado un riesgo de reacciones adversas agudas en caso de ingestión accidental de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria. No existe un antídoto específico. Una ingestión diaria de 20 a 30 mg de dienogest (una dosis 10 a 15 veces más alta que en este medicamento) durante más de 24 semanas de uso fue bien tolerada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos; código ATC: G03DB08

Dienogest es un derivado de la nortestosterona que carece de actividad androgénica pero que sí tiene una actividad antiandrogénica que es aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. Dienogest se une a los receptores de la progesterona del útero humano, con sólo un 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad a los receptores de la progesterona, dienogest tiene un intenso efecto progestágeno *in vivo*. Dienogest no tiene actividad androgénica, mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa *in vivo*.

Dienogest actúa sobre la endometriosis mediante la disminución de la producción endógena de estradiol y, por tanto, suprime los efectos tróficos del estradiol, tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico. La administración de dienogest de manera continuada da lugar a un entorno endocrino hipoestrogénico e hipergestogénico, que produce la decidualización inicial del tejido endometrial, después de lo cual se produce la atrofia de las lesiones del endometrio.

Datos acerca de la eficacia:

Se demostró la superioridad de dienogest sobre un placebo en un estudio de tres meses de duración, con 198 pacientes con endometriosis. Se midió el dolor pélvico asociado a la endometriosis en una escala visual analógica (de 0 a 100 mm). Después de tres meses de tratamiento con dienogest 2 mg, se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($\Delta = 12,3$ mm; IC 95%: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) y una disminución clínicamente significativa del dolor, en comparación con los valores iniciales (disminución media = $27,4 \pm 22,9$ mm).

Después de tres meses de tratamiento, se logró una disminución del dolor pélvico relacionado con la endometriosis del 50% o más, sin un aumento relevante de los analgésicos concomitantes, en el 37,3% de las pacientes que recibieron dienogest 2 mg (placebo: 19,8%); en el 18,6% de las pacientes que recibieron dienogest 2 mg se logró una disminución del dolor pélvico relacionado con la endometriosis del 75% o más, sin un aumento relevante de los analgésicos concomitantes (placebo: 7,3%).

En la ampliación sin anonimato de este estudio controlado con placebo se sugirió una mejoría continuada del dolor pélvico relacionado con la endometriosis, con una duración del tratamiento de hasta 15 meses.

Los resultados controlados con placebo se apoyaron en los resultados obtenidos en un estudio de seis meses de duración con un control activo, contra un agonista de la GnRH, con 252 pacientes con endometriosis.

En tres estudios, con un total de 252 pacientes que recibieron una dosis diaria de 2 mg de dienogest, se demostró una disminución considerable de las lesiones de endometriosis después de seis meses de tratamiento.

En un estudio pequeño (n = 8 por grupo de dosis), se ha demostrado que una dosis diaria de 1 mg de dienogest induce un estado anovulatorio después de un mes de tratamiento. No se ha examinado la eficacia anticonceptiva de dienogest 2 mg en estudios de mayor escala.

Datos acerca de la seguridad:

Las concentraciones endógenas de estrógenos están moderadamente suprimidas durante el tratamiento con dienogest 2 mg.

En la actualidad, no se dispone de datos a largo plazo sobre la densidad de la masa mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas en las mujeres que toman dienogest 2 mg. Se evaluó la DMO en 21 pacientes adultas, antes y después de seis meses de tratamiento con este medicamento, y no hubo ninguna disminución de la DMO media. En 29 pacientes tratadas con acetato de leuprolida, se observó una disminución media del $4,04 \pm 4,84$ después del mismo período (Δ entre grupos = 4,29%; IC 95%: 1,93 – 6,66; $p < 0,0003$).

Durante el tratamiento con dienogest 2 mg, durante un período de hasta 15 meses, no se observó ningún cambio significativo en los valores medios de los parámetros analíticos habituales (incluyendo hematología, bioquímica en sangre, enzimas hepáticas, lípidos y HbA1C) (n = 168).

Seguridad en adolescentes

La seguridad de dienogest con respecto a la DMO se estudió en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a menos de 18 años) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada. El cambio relativo medio en la DMO de la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4) desde el inicio en las 103 pacientes con mediciones de la DMO fue de -1,2%. En un subgrupo de las pacientes con disminución de la DMO se realizó una medición de seguimiento 6 meses después del final del tratamiento y mostró un aumento en la DMO de -0,6%.

Seguridad a largo plazo

Se realizó un estudio observacional post-autorización de vigilancia activa a largo plazo para investigar la incidencia de la aparición por primera vez o el empeoramiento de depresión clínicamente relevante y la aparición de anemia. En el estudio se reclutaron 27.840 mujeres a las que se les prescribió recientemente una terapia hormonal para la endometriosis, y se les hizo un seguimiento de hasta 7 años.

Un total de 3.023 mujeres comenzaron con una prescripción de dienogest 2 mg y 3.371 pacientes comenzaron con otros medicamentos aprobados para la endometriosis. El cociente de riesgos generales ajustado para nuevos casos de anemia que comparó a las pacientes con dienogest con las pacientes con otros medicamentos aprobados para la endometriosis fue de 1,1 (IC del 95%: 0,4 a 2,6). El cociente de riesgo ajustado para el riesgo de depresión que comparaba dienogest con otros medicamentos aprobados para la endometriosis fue de 1,8 (IC del 95%: 0,3-9,4). No se pudo excluir un riesgo ligeramente mayor de depresión en las usuarias de dienogest en comparación con las usuarias de otros medicamentos aprobados para la endometriosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Absorción

Dienogest, administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas en el suero de 47 ng/ml, aproximadamente 1,5 horas después de la toma de una dosis única. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. Las propiedades farmacocinéticas del dienogest son proporcionales a la dosis, dentro de unos límites de dosis de 1 a 8 mg.

- Distribución

Dienogest se fija a la albúmina sérica y no se fija a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). El 10% de la concentración del medicamento en el suero está presente como esteroide libre; el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina.

El volumen aparente de distribución (V_d/F) del dienogest es de 40 l.

- Biotransformación

Dienogest se metaboliza completamente por las vías conocidas de metabolismo de los esteroides, con la formación de metabolitos endocrinológica y mayormente inactivos. Basándose en estudios *in vitro* e *in vivo*, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, por lo que, en el plasma, el dienogest inalterado es la fracción dominante.

La tasa de aclaramiento metabólica del suero, Cl/F , es de 64 ml/min.

- Eliminación

Los niveles séricos de dienogest disminuyen en dos fases. La fase de distribución terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 9 a 10 horas. Dienogest se excreta en forma de metabolitos que se excretan con un cociente urinario/fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La semivida de la excreción de los metabolitos urinarios es de 14 horas. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina al cabo de seis días; la mayor parte de esta cantidad se excreta en las 24 primeras horas, en su mayor parte con la orina.

- Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest. Después de la toma diaria, las concentraciones del fármaco en el suero aumentan aproximadamente 1,24 veces, alcanzándose condiciones en estado estacionario después de cuatro días de tratamiento. Las características farmacocinéticas del dienogest después de la administración repetida de este medicamento pueden predecirse a partir de las características farmacocinéticas de una dosis única.

- Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

No se ha estudiado Endovelle específicamente en los pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado este medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad para la reproducción. Sin embargo, se tiene que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de algunos tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Povidona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están contenidos en blíster de láminas de aluminio y PVC/PVDC

Tamaños de los envases:

1 x 28 comprimidos (envase calendarizado).
3 x 28 comprimidos (envase calendarizado).
6 x 28 comprimidos (envase calendarizado).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>).