

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aridya 2 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Dienogest.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aridya 2 mg Tabletten sind weiße bis fast weiße, runde Tabletten mit einem ungefähren Durchmesser von 6 mm und einer Höhe von 3 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Endometriose.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung**

Die Dosierung von Aridya ist eine Tablette täglich ohne Unterbrechung möglichst zur gleichen Tageszeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen.

Die Tabletten müssen kontinuierlich eingenommen werden, unabhängig von vaginalen Blutungen. Nach Beendigung einer Packung wird ohne Unterbrechung mit der nächsten Packung begonnen.

Die Einnahme der Tabletten kann an einem beliebigen Tag des Menstruationszyklus beginnen.

Jede hormonelle Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit Aridya abgesetzt werden. Wenn eine Kontrazeption gewünscht wird, muss eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode gewählt werden (z.B. Barrieremethode).

##### Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme:

Die Wirksamkeit von Aridya kann bei vergessener Tabletteneinnahme, Erbrechen und/oder Durchfall (bei Auftreten in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette) reduziert sein. Werden eine oder mehrere Tabletten vergessen, muss die Patientin die Einnahme einer einzigen Tablette so schnell wie möglich nachholen und dann ab dem nächsten Tag mit der Tabletteneinnahme zu ihrer gewohnten Zeit fortfahren. Eine Tablette, die wegen Erbrechen oder Durchfall nicht resorbiert wurde, muss durch eine weitere Tablette ersetzt werden.

##### Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

###### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Aridya bei Kindern vor der Menarche ist nicht indiziert.

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

#### *Ältere Patientinnen*

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

#### *Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen*

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

#### *Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen:*

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen, die zum Teil aus Informationen über andere Gestagen-Monopräparate abgeleitet wurden, darf Aridya nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Aridya auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

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

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

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

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

#### **Schwerwiegende uterine Blutungen**

Uterine Blutungen, beispielsweise bei Frauen mit Adenomyosis uteri oder Uterusleiomyom, können durch die Einnahme von Aridya verstärkt werden. Starke und lang andauernde Blutungen können zu (in manchen Fällen schwerwiegenden) Anämien führen. Im Falle einer Anämie muss ein Absetzen von Aridya in Betracht gezogen werden.

#### **Veränderungen des Blutungsmusters**

Bei den meisten Patientinnen treten unter der Behandlung mit Dienogest Veränderungen des menstruellen Blutungsmusters auf (siehe Abschnitt 4.8).

### **Kreislaufkrankungen**

Epidemiologische Studien geben wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder zerebrale Thromboembolien. Vielmehr steht das Risiko von kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen in Verbindung mit zunehmendem Alter, Bluthochdruck und Rauchen. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein.

Einige Studien weisen, obwohl statistisch nicht signifikant, auf ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten hin. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sind eine positive persönliche oder Familienanamnese (VTE bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren), Alter, Übergewicht, längerfristige Immobilisierung, größere operative Eingriffe oder ausgedehnte Traumen. Im Falle einer längerfristigen Immobilisierung ist es ratsam, Aridya abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme nicht vor 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder zu beginnen.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden.

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

### **Tumorerkrankungen**

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

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von hormonalen Wirkstoffen wie der, der in Aridya vorkommt, gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen, die Aridya einnehmen, auftreten, muss ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### **Osteoporose**

#### Veränderungen der Knochenmineraldichte (BMD)

Die Anwendung von Dienogest bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten wurde in einen Zusammenhang mit einer Abnahme der Knochenmineraldichte (body mineral density - BMD) in der Lendenwirbelsäule (L2-L4) gebracht. Die mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert zum Ende der Behandlung (end of treatment - EOT) betrug -1,2 % in einem Bereich von -6 % bis 5 % (IC 95 % -1,70 % und -0,78 %, n = 103). Wiederholte Messungen

6 Monate nach EOT in einer Untergruppe mit gesenkten BMD Werten zeigten eine Tendenz zur Wiederherstellung. (Mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert: -2,3 % zum EOT und -0,6 % 6 Monate nach EOT im Bereich zwischen -9 % und 6 % (IC 95 %: -1,20 % und 0,06 % (n = 60)).

Der Verlust an BMD ist während der Jugend und dem frühen Erwachsenenalter, einem kritischen Zeitraum des Knochenwachstums, von besonderer Bedeutung. Es ist nicht bekannt, ob eine Abnahme an BMD in dieser Bevölkerungsgruppe das Maximum der Knochenmasse reduziert und das Risiko für Knochenbrüche im späteren Leben erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patientinnen mit erhöhtem Osteoporoserisiko muss zu Behandlungsbeginn mit Aridya eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen, da unter Behandlung mit Aridya die endogenen Estrogenspiegel moderat erniedrigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, ob aus der Nahrung oder Ergänzungsmitteln, ist für die Knochengesundheit bei Frauen allen Alters von Bedeutung.

### **Sonstige Erkrankungen**

Patientinnen, die unter Depressionen leiden, müssen sorgfältig überwacht werden, und die Einnahme muss unterbrochen werden, wenn die Depression in erheblichem Ausmaß wiederkehrt.

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

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

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

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit der Veranlagung für Chloasmen müssen daher während der Einnahme von Aridya vermeiden der Sonne oder ultraviolettem Licht ausgesetzt zu sein.

Schwangerschaften, die bei Anwenderinnen von Gestagen-Monopräparaten auftreten, die diese Präparate zur Kontrazeption anwenden, sind häufiger ektopische Schwangerschaften als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Bei Frauen mit Extrauterin gravidität in der Anamnese bzw. eingeschränkter Tubenfunktion darf Aridya daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) können während der Anwendung von Aridya auftreten. Der größte Teil dieser Follikel bleibt symptomlos, obwohl einige auch mit Schmerzen im Unterbauch einhergehen können.

### **Laboruntersuchungen**

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

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

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

### **Einfluss anderer Arzneimittel auf Aridya**

Gestagene, einschließlich Dienogest, werden hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-3A4-System (CYP3A4) in der Darmschleimhaut und der Leber metabolisiert. Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 können deshalb den Metabolismus der Gestagene beeinflussen.

Eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen durch Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von Aridya reduzieren und zu Nebenwirkungen, wie z. B. ein verändertes uterines Blutungsmuster, führen.

Eine erniedrigte Clearance von Sexualhormonen aufgrund einer Enzyminhibition kann die Exposition zu Dienogest erhöhen und damit zu Nebenwirkungen führen.

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

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

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

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

#### Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von Sexualhormonen:

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

#### Substanzen, die die Clearance der Sexualhormone senken (Enzyminhibitoren):

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

Die klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Enzym-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Dienogest erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Enzyminhibitors Ketoconazol führte zu einer 2,9-fachen Erhöhung der AUC (0-24 h) von Dienogest im Steady-State. Die gleichzeitige Verabreichung des moderaten Inhibitors Erythromycin führte zu einer 1,6-fachen Erhöhung der AUC (0-24 h) von Dienogest im Steady-State.

### **Einfluss von Aridya auf andere Arzneimittel**

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

### **Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln**

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

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

### **Schwangerschaft**

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dienogest bei Schwangeren vor.

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

Aridya darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, da die Behandlung einer Endometriose während einer Schwangerschaft nicht erforderlich ist.

### **Stillzeit**

Die Anwendung von Aridya während der Stillzeit ist nicht empfohlen.

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

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

### **Fertilität**

Bei den meisten Patientinnen wird während der Behandlung mit Aridya gemäß vorliegender Daten die Ovulation gehemmt. Dennoch handelt es sich bei Aridya nicht um ein Verhütungsmittel.

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

Gemäß verfügbarer Daten normalisiert sich der Menstruationszyklus innerhalb von 2 Monaten nach Beendigung der Therapie mit Aridya.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

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

Nebenwirkungen treten häufiger während der ersten Monate der Behandlung mit Aridya auf und nehmen mit fortgesetzter Behandlung ab. Es kann zur Veränderung des Blutungsmusters, wie Schmierblutungen, unregelmäßigen Blutungen oder Amenorrhoe kommen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Dienogest berichtet.

Die häufigsten unter der Behandlung mit Dienogest berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (9,0 %), Brustbeschwerden (5,4 %), depressive Stimmung (5,1 %) und Akne (5,1 %).

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

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) unter der Behandlung mit Dienogest sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und „gelegentlich“ ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Die Häufigkeiten basieren auf gepoolten Daten aus vier klinischen Studien an insgesamt 332 Patientinnen (100 %).

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

<b>Systemorganklasse (MedDRA)</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme Zunahme des Appetits
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depressive Stimmung Schlafstörungen Nervosität Libidoverlust Stimmungswandel	Angst Depression Stimmungsschwankungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen Migräne	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems Aufmerksamkeitsstörung
<b>Augenerkrankungen</b>		Augentrockenheit
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>		unspezifische Kreislaufstörungen Palpitationen
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit abdominelle Schmerzen Flatulenz geblähtes Abdomen Erbrechen	Diarrhoe Obstipation Bauchbeschwerden gastro-intestinale Entzündung Gingivitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Akne Alopezie	trockene Haut Hyperhidrose Pruritus Hirsutismus Onychoklasie Schuppen Dermatitis abnormales Haarwachstum photosensible Reaktion Pigmentierungsstörung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Rückenschmerzen	Knochenschmerzen Muskelkrämpfe Schmerzen in den Extremitäten Schweregefühl in den Extremitäten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnwegsinfektion

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Brustbeschwerden Ovarialzysten Hitzewallungen uterine/vaginale Blutungen inkl. Schmierblutungen	vaginale Candidose vulvovaginale Trockenheit genitaler Ausfluss Beckenschmerzen atrophische Vulvovaginitis Gewebeveränderungen in der Brust fibrozystische Brusterkrankung Brustverhärtung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	asthenischer Zustand Reizbarkeit	Ödeme

### Kinder und Jugendliche

#### Verringerung der Knochenmineraldichte

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene, ATC-Code: G03DB08

#### **Wirkmechanismus**

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

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

### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

#### Klinische Wirksamkeit:

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

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

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

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

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

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

#### Sicherheit:

Endogene Estrogenspiegel werden während der Behandlung mit Dienogest moderat unterdrückt.

Langzeitdaten zu Knochenmineraldichte (BMD) und Frakturrisiko unter Anwendung von Dienogest liegen derzeit nicht vor. An 21 erwachsenen Patientinnen wurde die BMD vor und nach einer 6-monatigen Behandlung mit Dienogest untersucht. Es gab keine Verringerung der mittleren BMD.

Bei 29 mit Leuprorelinacetat (LA) behandelten Patientinnen wurde nach derselben Behandlungsdauer eine mittlere Verringerung um  $4,04$  %  $\pm$  4,84 gemessen ( $\Delta$  zwischen den Gruppen = 4,29 %; 95%-KI: 1,93–6,66;  $p < 0,0003$ ).

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

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit von Dienogest hinsichtlich der BMD wurde in einer unkontrollierten klinischen Studie über 12 Monate an 111 jugendlichen Frauen (12 - < 18 Jahren) mit klinisch vermuteter oder bestätigter Endometriose untersucht. Die mittlere relative Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (L2-L4) vom Ausgangswert bei 103 Patienten, bei denen die BMD gemessen wurde, betrug -1,2 %. In einer

Untergruppe an Patienten mit verringerter BMD wurde eine follow-up Messung 6 Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt, die eine Erhöhung der BMD auf -0,6 % zeigte.

### *Langzeitsicherheit*

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

Insgesamt begannen 3.023 Frauen mit einer Verschreibung für 2 mg Dienogest und 3.371 Patientinnen begannen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten. Die insgesamt angepasste Hazard Ratio für neu auftretende Anämien im Vergleich der Dienogest-Patientinnen mit den Patientinnen mit anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,1 (95% CI: 0,4 - 2,6). Die angepasste Hazard Ratio für das Depressionsrisiko im Vergleich zu Dienogest und anderen zugelassenen Endometriose-Medikamenten betrug 1,8 (95% CI: 0,3-9,4). Ein leicht erhöhtes Depressionsrisiko bei Dienogest-Anwenderinnen im Vergleich zu Anwenderinnen anderer zugelassener Endometriose-Medikamente konnte nicht ausgeschlossen werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

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

### **Verteilung**

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

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

### **Biotransformation**

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

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

### **Elimination**

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

### **Linearität/Nicht-Linearität**

#### Steady-State-Bedingungen

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

### **Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen**

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Magnesiumstearat  
Maisstärke  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon K25  
Vorverkleisterte Maisstärke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

Aridya 2 mg Tabletten werden in weiße, undurchsichtige PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt und sind in Packungsgrößen zu 28, 84, 100 und 168 Tabletten verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 139310

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.12.2019

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2022

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.