

Dienomax

Dienogest 2 mg



Urufarma

LI-7073-01

Fórmula:

Cada comprimido contiene Dienogest 2 mg y excipientes c.s.

Indicaciones:

Tratamiento de la endometriosis.

Posología y forma de administración

El tratamiento consta de un comprimido diario, sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

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

No hay experiencia de tratamiento con dienogest durante un período superior a 15 meses en pacientes con endometriosis.

El tratamiento puede iniciarse en cualquier momento del ciclo menstrual.

Antes de iniciar el tratamiento con dienogest se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, debe utilizarse un método no hormonal (por ejemplo, métodos de barrera como el preservativo).

La eficacia de dienogest 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.

Población pediátrica: Dienogest no está indicado en niñas antes de la menarquia.

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

Población geriátrica: No hay ninguna indicación pertinente sobre el uso de dienogest en la población geriátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática: Dienogest está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave, presente o pasada.

Pacientes con insuficiencia renal: No hay información que sugiera la necesidad de un ajuste de posología en pacientes con insuficiencia renal.

Contraindicaciones

Dienogest no debe utilizarse en presencia de cualquiera de las condiciones que se indican a continuación, que se derivan de la información sobre otros preparados que contienen sólo progestágeno. Si cualquiera de estos cuadros aparece durante el uso de dienogest, 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 cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias

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

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 dienogest.

- **Sangrado uterino intenso:** El sangrado uterino, por ejemplo, en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de dienogest. 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 dienogest.

- **Cambios en el patrón de sangrado:** La mayoría de las pacientes tratadas con dienogest sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual.

- **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 dienogest (en caso de cirugía electiva, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de 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 (AOC's), 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 AOC's 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 Dienomax. 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 dienogest 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 dienogest en adolescentes (de 12 a 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. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo en pacientes con un riesgo incrementado de osteoporosis antes de iniciar dienogest porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con dienogest.

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 dienogest, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.

Se deberá interrumpir la administración de dienogest 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 dienogest.

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 dienogest.

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 dienogest debe decidirse únicamente después de sopesar meticulosamente los beneficios y los riesgos.

Durante el uso de dienogest 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. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Efectos de otros medicamentos sobre Dienogest

Los progestágenos, incluido 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 dienogest 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, carbamecina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*].

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):** dienogest es sustrato del citocromo P450 CYP3A4.

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

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dienogest.

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 Dienogest 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.

-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 corticosteroides y las fracciones lipido/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.

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. De todos modos, Dienogest no debe administrarse a las embarazadas porque no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.

Lactancia

No se recomienda el tratamiento con dienogest 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 dienogest 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 dienogest. Sin embargo, dienogest no es un anticonceptivo. Si se precisa de anticoncepción, debe usarse un método no hormonal.

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

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio del tratamiento con dienogest 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 dienogest se han notificado las siguientes reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con dienogest 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 dienogest sufren 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 dienogest, 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 dienogest. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes (= 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100). Las frecuencias están basadas en datos agrupados de cuatro estudios clínicos con 332 pacientes (100%).

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	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 apetito
Trastornos psiquiátricos	<i>Humor depresivo Trastorno del sueño Nerviosismo Disminución de la libido Cambio de humor</i>	<i>Ansiedad Depresión Humor inestable</i>
Trastornos del sistema nervioso	<i>Cefalea Migraña</i>	<i>Desequilibrio del sistema nervioso autónomo Trastorno de la atención</i>
Trastornos oculares		Sequedad de ojos
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus
Trastornos cardíacos		<i>Trastorno inespecífico del sistema circulatorio Palpitaciones</i>
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	<i>Náuseas Dolor abdominal Flatulencia Distensión abdominal Vómitos</i>	<i>Diarrea Estreñimiento Molestias abdominales Inflamación gastrointestinal Gingivitis</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Acné Alopecia</i>	<i>Sequedad de la piel Hiperhidrosis Prurito Hirsutismo Onicoclasia Caspa Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Reacción de fotosensibilidad Trastorno de la pigmentación</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Dolor lumbar</i>	<i>Dolor óseo Espasmos musculares Dolor en las extremidades Pesadez en las extremidades</i>
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Molestias en las mamas Quiste ovárico Sofocos Hemorragia uterina o vaginal incluyendo manchado</i>	<i>Candidiasis vaginal Sequedad vulvovaginal Flujo vaginal Dolor pélvico Vulvovaginitis atrofica Masa mamaria Enfermedad fibroquística de la mama Induración mamaria</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Astenia Irritabilidad</i>	Edema

Disminución de la densidad mineral ósea

En un ensayo clínico no controlado con 111 mujeres adolescentes (de 12 a 18 años) que fueron tratadas con dienogest, 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

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 Dienomax) durante más de 24 semanas de uso fue bien tolerada En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.(02)1722.

Presentación:

Envases conteniendo 28 comprimidos. Conservar a temperatura ambiente (15-30)°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

URUFARMA S.A.

Monte Caseros 3260 - Montevideo - Uruguay
Teléfono 2487 2424

E-mail: depto_medico@urufarma.com.uy

Pág. Web: www.urufarma.com.uy



0800 8133
FonoMujer