

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PIETRA ED

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Dienogest                      2 mg

Excipientes: DL alfa tocoferol, Croscarmelosa sódica, Hipromelosa (E3 LV), Celulosa microcristalina (PH101), Lactosa monohidratada, Almidón pre-gelatinizado, Dióxido silicio coloidal 200, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Macrogol, Talco, Dióxido de titanio, colorante D&C amarillo N°10 (Amarillo de quinolina), Colorante óxido de hierro negro, Mica, Polisorbato 80 c.s.

#### VIA DE ADMINISTRACIÓN

Uso Oral

#### INDICACIONES

Tratamiento de la endometriosis.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapéutico: Derivados de pregnadieno

Código ATC: G03DB08

#### - Propiedades Farmacodinámicas

El Dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona con actividad antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la actividad del acetato de ciproterona. El Dienogest se une al receptor de progesterona en el útero humano con apenas 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad por el receptor de progesterona, el Dienogest presenta potente efecto progestogénico in vivo. El Dienogest no presenta actividad androgénica, mineralocorticoide o glicocorticoide significativa in vivo.

El Dienogest actúa sobre la endometriosis reduciendo la producción de estradiol endógeno y de esta forma, suprimiendo los efectos tróficos del estradiol tanto sobre el endometrio eutópico como ectópico. Cuando es administrado continuamente, el Dienogest lleva a un medio endocrino hipergestagénico, hipoestrogénico, causando decidualización inicial del tejido endometrial seguido de atrofia de las lesiones endometrióticas. Propiedades adicionales, tales como efectos antiangiogénicos e inmunológicos, parecen aportar para la acción inhibitoria del Dienogest sobre la proliferación celular.

#### **- Propiedades farmacocinéticas**

**Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.**

**Absorción:** El Dienogest administrado por vía oral es rápido y casi completamente absorbido. Concentraciones séricas máximas de 47 ng/mL son alcanzadas en aproximadamente 1,5 hora después de la ingestión de dosis única. La biodisponibilidad es de cerca del 91%. La farmacocinética del Dienogest es proporcional a la dosis dentro del intervalo de 1 a 8 mg.

#### **Distribución**

El Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a las globulinas de unión de las hormonas sexuales (SHBG) ni a las globulinas de unión de los corticosteroides (CBG). Un diez por ciento del total de las concentraciones séricas del medicamento se presentan en la forma libre del esteroide y 90% se unen de forma no específica a la albúmina.

El volumen aparente de distribución (Vd/F) de Dienogest es 40 L.

#### **Metabolismo**

El Dienogest es completamente metabolizado por las vías conocidas del metabolismo de esteroides, con la formación de metabolitos en su mayor parte endocrinológicamente inactivos.

Con base en estudios in vitro e in vivo, el citocromo P450 (CYP3A4) es la principal enzima relacionada al metabolismo del Dienogest. Los metabolitos son excretados muy rápidamente de modo que la fracción predominante en el plasma es la forma inalterada del Dienogest.

La tasa de depuración metabólica sérica Cl/F es 64 mL/min.

#### **Eliminación**

La fase de disposición terminal es caracterizada por una vida media de aproximadamente de 9 a 10 horas. El Dienogest es excretado en forma de metabolitos que son excretados en una razón orina/heces de cerca de 3:1, después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La vida media de excreción urinaria de los metabolitos es de 14 horas. Después de la administración oral, aproximadamente 86% de la dosis administrada es eliminada dentro de 6 días, la mayor parte siendo excretada dentro de las primeras 24 horas, principalmente en la orina.

### **Condiciones en estado de equilibrio**

La farmacocinética del Dienogest no está influenciada por los niveles de SHBG. Después de la ingestión diaria, los niveles séricos del medicamento aumentan cerca de 1,24 veces, alcanzando las condiciones del estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento. La farmacocinética de Dienogest después de la administración repetida puede ser prevista desde la farmacocinética de dosis única.

### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no revelaron riesgo especial para humanos basado en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad de reproducción. Sin embargo, se debe tener en mente que esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormona.

### **CONTRAINDICACIONES**

Este medicamento no debe ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones indicadas más abajo, las cuales son parcialmente provenientes de información sobre otros medicamentos con solamente progestágeno. En caso de que ocurra cualquiera de estas condiciones durante el uso de Dienogest, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.

- disturbo tromboembólico venoso en actividad;
- presencia o historial de enfermedad cardiovascular y arterial (por ejemplo, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, enfermedad cardíaca isquémica);
- diabetes mellitus con comprometimiento vascular;
- presencia o historial de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no regresen al normal;
- presencia o historial de tumor hepático (benigno o maligno);
- sospecha o diagnóstico de neoplasias dependientes de hormonas sexuales;
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier de los componentes de la formulación.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Antes de iniciar el tratamiento con Dienogest, se debe excluir la posibilidad de embarazo.

Durante el tratamiento, las pacientes deben ser orientadas a utilizar métodos contraceptivos no hormonales (por ejemplo, método de barrera), cuando sea necesario prevenir el embarazo.

El Dienogest no fue investigado en cuanto a la eficacia contraceptiva, pero fue demostrado en un estudio desarrollado con 8 mujeres, que 1 mg de Dienogest es capaz de inducir a un estado anovulatorio después de 1 mes de tratamiento.

Gestaciones que ocurren entre usuarias de contraceptivos con solamente progestágeno (por ejemplo, minipíldora) tienen mayor probabilidad de ser ectópicas que las gestaciones entre usuarias de contraceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con historial de embarazo extrauterino o de alteración de la función de las trompas, el uso de Dienogest debe ser decidido con una evaluación riesgo/beneficio.

El Dienogest es un medicamento que contiene solamente progestágeno, por lo tanto, se debe considerar que las precauciones y advertencias para el uso de todos los medicamentos que cuenten solamente progestágeno son válidas también para su uso, aunque ni las precauciones y advertencias estén basadas en hallazgos de los estudios clínicos realizados con Dienogest.

Dienogest comprimidos 2 mg contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia a la lactosa que presentan insuficiencia de Lactasa Lapp o que padezcan de malabsorción de glucosagalactosa y que siguen una dieta exenta de lactosa, deben conocer la presencia de este componente.

En caso de que cualquiera de las condiciones/factores de riesgo descritas abajo esté presente o se agrave, se debe realizar un análisis individual de la relación riesgo/beneficio antes de iniciar o continuar con el uso de Dienogest.

#### **- Disturbios circulatorios**

Desde estudios epidemiológicos, hay pequeña evidencia para una asociación entre medicamentos con solamente progestágeno y riesgo aumentado de infarto del miocardio o tromboembolismo cerebral. El riesgo de estos eventos cerebrales y cardiovasculares está más relacionado al aumento de la edad, hipertensión y tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente vascular cerebral puede ser levemente aumentado por medicamentos con solamente progestágeno.

Algunos estudios indican que puede haber un riesgo levemente, aumentado de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), pero no estadísticamente significativo, asociado al uso de medicamentos con solamente progestágeno. De modo general, los factores de riesgo reconocidos para tromboembolismo venoso (TEV) incluyen historial personal o familiar positivo (TEV en un hermano o pariente en edad relativamente joven), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía de gran porte o trauma extenso. En caso de inmovilización prolongada, es recomendable discontinuar el uso de Dienogest (en el caso de cirugía planificada, con por lo menos 4 semanas de antecedencia) y no retomar el tratamiento hasta 2 semanas después de la completa removilización.

Se debe considerar el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

El tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente si hay sospecha o surgen síntomas de evento trombótico venoso o arterial.

#### **- Tumores**

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que existe pequeño aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) para cáncer de mama diagnosticado en mujeres que estén usando COCs, principalmente medicamentos con la asociación progestágeno-estrógeno. Este aumento desaparece gradualmente en los 10 años subsiguientes a la suspensión del uso del COC. Una vez que el cáncer de mama es raro en mujeres con edad inferior a 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de COC es pequeño, si comparado al riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no suministran evidencias de causalidad. El riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en usuarias de píldoras con solamente progestágeno es posiblemente de magnitud semejante al asociado a COC. Sin embargo, para medicamentos con solamente progestágeno, la evidencia es basada en poblaciones de usuarias muy menores y, por lo tanto, es menos conclusiva que para COC. Estos estudios no suministran evidencias de causalidad. El estándar observado de aumento de riesgo puede ser debido al diagnóstico precoz de cáncer de mama en usuarias de COC, a los efectos biológicos de los COC o a la combinación de ambos. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de alguna vez de COC tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca utilizaron COC.

En casos raros, tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos fueron relatados en usuarias de sustancias hormonales, tales como la contenida en Dienogest. En casos aislados, estos tumores llevaron a hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida de la paciente. La posibilidad de tumor hepático debe ser considerada en el diagnóstico diferencial en caso de ocurrencia de dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o señales de hemorragia intraabdominal en mujeres tomando Dienogest.

#### **- Alteraciones en los estándares de sangramiento**

El tratamiento con Dienogest afecta el estándar de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres (vea el apartado "Reacciones Adversas").

El sangramiento uterino, por ejemplo, en mujeres con adenomiosis de útero o leiomiomatosis uterina, puede ser agravado con el uso de Dienogest. Si el sangramiento es intenso y continuo a lo largo del tiempo, puede llevar a anemia (grave en algunos casos). En estos casos, se debe considerar la discontinuación de Dienogest.

#### **- Osteoporosis**

En pacientes con un mayor riesgo de osteoporosis, debe realizarse una evaluación meticulosa de la relación riesgo - beneficio antes de empezar a tomar Dienogest comprimidos 2 mg, porque los niveles endógenos de estrógenos decrecen de forma moderada durante el tratamiento con Dienogest comprimidos 2 mg.

#### **- Otras condiciones**

Pacientes que presentan historial de depresión deben ser cuidadosamente observados y el medicamento debe ser discontinuado en caso de agravación de la depresión.

De modo general, Dienogest parece no afectar la presión arterial en mujeres normotensas.

Sin embargo, caso la hipertensión clínicamente significativa se desarrolle y se mantenga durante el uso de Dienogest, se recomienda discontinuar el uso del medicamento y tratar la hipertensión.

Recurrencia de ictericia colestática o eczema ocurrida anteriormente durante un embarazo o durante el uso anterior de esteroides sexuales requiere la discontinuación de Dienogest.

El Dienogest puede presentar leve efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa. Mujeres diabéticas, sobre todo las con historial de diabetes mellitus gestacional, deben ser cuidadosamente observadas durante el uso de Dienogest.

Ocasionalmente puede ocurrir melasma/cloasma, principalmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Mujeres con tendencia a melasma/cloasma deben evitar exposición al sol o radiación ultravioleta durante el tratamiento con Dienogest.

Pueden ocurrir folículos ováricos persistentes (frecuentemente referidos como "quistes ováricos funcionales") durante el uso de Dienogest, la mayoría de estos folículos es asintomática, aunque algunos puedan estar acompañados de dolor pélvico.

#### **- Exámenes médicos**

Se debe lograr historial médico completo, así como realizar exámenes físico y ginecológico antes del inicio o restitución del uso de Dienogest, considerando los apartados descritos en "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones". Estos acompañamientos deben ser repetidos regularmente durante el uso de Dienogest. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben ser individualizadas para cada mujer, pero en general, deben incluir atención especial a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo citología cervical.

#### **- Embarazo**

Hay datos limitados del uso de Dienogest en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo.

Dienogest comprimidos 2 mg no debe ser administrado a mujeres embarazadas, pues no hay necesidad de tratar la endometriosis durante el embarazo.

#### **- Lactancia**

La administración de Dienogest durante la lactancia no es recomendada. Propiedades físico químicas y datos de animales indican que el Dienogest es excretado en la leche materna. Se debe optar por discontinuar el amamantamiento o el tratamiento con Dienogest llevando en consideración los beneficios del amamantamiento para el niño y los de la terapia para la mujer.

#### **- Fertilidad**

Con base en los datos disponibles, la ovulación es inhibida en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con Dienogest. Sin embargo, Dienogest no es un contraceptivo.

En caso que sea necesario prevenir el embarazo, se debe utilizar un método contraceptivo no hormonal.

Basado en datos disponibles, el ciclo menstrual regresa al normal dentro de 2 meses después del fin del tratamiento con Dienogest.

**- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Efectos en la habilidad de dirigir vehículos y operar máquinas no son conocidos.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

- Efectos de otros medicamentos sobre Dienogest comprimidos 2 mg

- Inductores o inhibidores enzimáticos individuales (citocromo P450)

Los progestágenos, incluso el Dienogest, son metabolizados, principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por lo tanto, inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo del progestágeno.

Una depuración aumentada de hormonas sexuales debida a la inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico de Dienogest y puede resultar en reacciones adversas, como, por ejemplo, alteraciones en el perfil de sangrado uterino.

Una depuración reducida de hormonas sexuales debida a la inhibición enzimática puede aumentar la exposición al Dienogest y resultar en reacciones adversas.

- Sustancias con propiedades de inducción enzimática

Pueden ocurrir interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina y productos con hierba de San Juan) que inducen enzimas microsomales (por ejemplo, enzimas del citocromo P450) y que pueden resultar en depuración aumentada de hormonas sexuales.

De modo general, no se observa inducción enzimática máxima ya dentro 2 a 3 semanas, pero puede ser mantenida por lo menos 4 semanas después del término de la terapia.

El efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A4 fue estudiado en mujeres sanas en la post menopausia.

La coadministración de rifampicina con comprimidos de valerato de estadiol/Dienogest llevó a disminuciones significativas de las concentraciones en el estado de equilibrio y exposiciones sistémicas del Dienogest. La exposición sistémica al Dienogest en el estado de equilibrio, medida por el (área bajo la curva, 0 - 24h), fue disminuida en cerca del 83%.

- Sustancias con propiedades de inducción enzimática

Inhibidores conocidos del CYP3A4 como antifúngicos azólicos (por ejemplo, cetoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamil, macrolídeos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina y roxitromicina), diltiazem, inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivos (por ejemplo, nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y jugo de pomelo pueden aumentar los niveles plasmáticos de progestágenos y resultar en reacciones adversas.

En un estudio investigando el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina) sobre la combinación de valerato de estradiol/Dienogest, los niveles plasmáticos de Dienogest en el estado de equilibrio fueron aumentados. La coadministración con el potente inhibidor cetoconazol, resultó en un aumento del 186% de la AUC (0 - 24 h) en el estado de equilibrio, para Dienogest. Cuando coadministrado con el inhibidor comedido eritromicina, la AUC del Dienogest en el estado de equilibrio fue aumentada cerca del 62%. La relevancia clínica de estas interacciones es desconocida.

#### - Efectos del Dienogest sobre otros medicamentos

Con base en estudios de inhibición in vitro, es improbable que haya interacción clínicamente relevante entre Dienogest y el metabolismo de otros medicamentos mediado por la enzima del citocromo P450.

Se debe consultar también las informaciones contenidas en el prospecto del medicamento utilizado concomitantemente, para verificar posibles interacciones.

#### - Interacciones con alimentos

Una comida estandarizada con alto contenido de grasa no afectó la biodisponibilidad de Dienogest comprimidos 2 mg.

#### - Otras formas de interacción. Pruebas de laboratorio

El uso de progestágenos puede influenciar los resultados de ciertos exámenes de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función renal y adrenal, niveles plasmáticos de proteínas (conductoras), por ejemplo, fracciones lipoproteicas/lipídicas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis.

De modo general, las alteraciones permanecen dentro de la banda de laboratorio normal.

### **CUIDADOS DE ALMACENAJE DEL MEDICAMENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, a no más de 30°C. Proteger de la humedad.

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.



## **POSOLOGÍA Y MODO DE USO**

La ingestión de los comprimidos de Dienogest puede ser iniciada en cualquier día del ciclo menstrual.

La dosis de Dienogest es de un comprimido por día sin intervalo de pausa, tomado, preferencialmente, a la misma hora todos los días, con un poco de líquido, si es necesario. Los comprimidos deben ser tomados continuamente, independientemente del sangramiento vaginal.

Antes de iniciar el tratamiento se debe interrumpir la administración de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, debe usarse métodos no hormonales (por ej., métodos de barrera).

Al término de una caja, la próxima debe ser iniciada, sin interrupción.

La eficacia de Dienogest puede estar reducida en caso de olvido de la toma de los comprimidos, vómito o diarrea (si ocurre dentro de 3 a 4 horas después de la ingestión de un comprimido). En caso que se olvide tomar un comprimido, la mujer debe tomar apenas un comprimido, así que se acuerde y continuar el día siguiente a tomar los comprimidos en la hora habitual. Un comprimido no absorbido debido a vómito o diarrea debe ser igualmente sustituido por otro comprimido.

### **Informaciones adicionales para poblaciones especiales**

#### **- Población pediátrica y adolescencia**

Este medicamento no es indicado para niñas y jóvenes antes de la menarquia. La seguridad y eficacia de Dienogest en adolescentes (menarquia a 18 años) no ha sido establecida.

#### **- Población geriátrica**

No hay indicación relevante para el uso de Dienogest en la población geriátrica.

#### **- Pacientes con alteración hepática**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con presencia o historial de enfermedad hepática grave (vea el apartado "Contraindicaciones").

#### **- Pacientes con alteración renal**

No hay datos que sugieran la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con alteración renal.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio de la ingestión de Dienogest y reducen a lo largo del tratamiento. Las siguientes reacciones adversas fueron relatadas en usuarias de Dienogest.

Las reacciones adversas relatadas más frecuentemente durante el tratamiento con Dienogest que fueron consideradas posiblemente relacionadas al Dienogest fueron: cefalea (9,0%), disconfort en las mamas (5,4%), humor deprimido (5,1 %) y acné (5,1 %).

Tabla 1: Frecuencias de las reacciones adversas al medicamento de acuerdo con la clasificación por sistema corpóreo (MedDRA SOCs) relatadas con Dienogest están resumidas en la tabla abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están presentadas en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias son definidas como frecuente ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias están basadas en los datos agrupados de 4 estudios clínicos, incluyendo 332 pacientes (100,0%).

| Clasificación por sistema corpóreo                  | Frecuente   | Poco Frecuente   |
|---|---|--|
| Disturbios del sistema sanguíneo y linfático        |   | Anemia (1; 0,3%)   |
| Disturbios metabólicos y nutricionales              | Aumento de peso (12; 3,6%)  | Disminución de peso (1; 0,3%)<br>Aumento de apetito (1; 0,3%)  |
| Disturbios psiquiátricos                            | Humor deprimido (17; 5,1 %)<br>Disturbios del sueño (7; 2,1%)<br>Nerviosismo (5; 1,5%)<br>Pérdida de libido (5; 1,5%)<br>Humor alterado (4; 1,2%) | Ansiedad (2; 0,6%) Depresión (2; 0,6%)<br>Humor alterado (1; 0,3%)   |
| Disturbios del sistema nervioso                     | Cefalea (30; 9,0%) Jaqueca (4; 1,2%)  | Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (3; 0,9%)<br>Disturbio de atención (2; 0,6%)   |
| Disturbios de los ojos                              |   | Ojo seco (1; 0,3%)   |
| Disturbios del laberinto y oído                     |   | Zumbido (1; 0,3%)  |
| Disturbios cardíacos                                |   | Disturbios inespecíficos del sistema circulatorio (1; 0,3%)<br>Pálpitos (1; 0,3%)  |
| Disturbios vasculares                               |   | Hipotensión (1; 0,3%)  |
| Disturbios respiratorios, torácicos y mediastínicos |   | Disnea (1; 0,3%)   |
| Disturbios gastrointestinales                       | Náusea (14; 4,2%) Dolor abdominal (12; 3,6%)<br>Flatulencia (10; 3,0%)<br>Distensión abdominal (4; 1,2%)<br>Vómito (4; 1,2%)                      | Diarrea (2; 0,6%) Constipación (2; 0,6%)<br>Desconfort abdominal (2; 0,6%)<br>Inflamación igastrointestinal™ (2; 0,6%)<br>Gingivitis (1; 0,3%) |
| Disturbios de la piel y tejidos subcutáneos         | Acné (17; 5,1 %) Alopecia (5; 1,5%)   | Piel seca (3; 0,9%)<br>Hiperhidrosis (2; 0,6%)<br>Prurito (2; 0,6%)<br>Hirsutismo (1; 0,3%)<br>Onicólisis (1; 0,3%)<br>Caspa (1 ; 0,3%)        |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | Dermatitis (1; 0,3%)<br>Crecimiento anormal de pelo (1; 0,3%)<br>Reacción de fotosensibilidad (1; 0,3%)<br>Disturbio de pigmentación (1; 0,3%)   |
| Disturbios musculoesqueléticos y del tejido conectivo               | Dolor de espalda (4; 1,2%)   | Dolor de huesos (1; 0,3%)<br>Espasmos musculares (1; 0,3%)<br>Dolor de extremidades (1; 0,3%)<br>Peso en las extremidades (1; 0,3%)  |
| Disturbios renales y urinarios                                      |  | Infección del trato urinario IV (2; 0,6%)  |
| Disturbios del sistema reproductivo y de las mamas                  | Desconfort de las mamas <sup>V</sup> (15; 5,4%)<br>Quieste ovariano <sup>VI</sup> (10; 3,0%)<br>Sofocos (9; 2,7%)<br>Sangrado uterino/vaginal incluso goteo VI <sup>1</sup> VI <sup>11</sup> (5; 1,5%) | Candidiasis vaginal (3; 0,9%)<br>Resecado vulvovaginal <sup>IX</sup> (3; 0,9%)<br>Flujo genital X (2; 0,6%)<br>Dolor pélvico (2; 0,6%)<br>Vulvovaginitis atrófica (1; 0,3%)<br>Masa mamaria (1; 0,3%)<br>Enfermedad fibrocística de mama (1; 0,3%)<br>Endurecimiento de mama (1; 0,3%) |
| Disturbios generales y condiciones en el local de la administración | Condiciones asténicas XI (10; 3,0%)<br>Irritabilidad (5; 1,5%)   | Edema <sup>TM</sup> (2; 0,6%)  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |

\* Fue utilizado el término MedDRA (versión 11 .0) más apropiado para describir una determinada reacción adversa. Sinónimos o condiciones relacionadas no están enlistados, pero también deben ser considerados.

<sup>I</sup> disturbios del sueño consisten en disturbio del sueño (5; 1,5%), insomnio (2; 0,6%)

<sup>II</sup> dolor abdominal consiste en dolor de abdomen (5; 1,5%), dolor de abdomen inferior (5; 1,5%), dolor de abdomen superior (2; 0,6%)

<sup>III</sup> inflamación gastrointestinal consiste de inflamación gastrointestinal (1; 0,3%), gastritis (1; 0,3%)

<sup>IV</sup> infección del trato urinario consiste en infección del trato urinario (1; 0,3%), cistitis (1; 0,3%)

<sup>V</sup> desconfort de las mamas consiste en desconfort de las mamas (11; 3,3%), ingurgitamiento de las mamas (4; 1,2%), dolor de mamas (3; 0,9%)

<sup>vi</sup> quiste ovárico consiste en quiste ovárico (9; 2,7%), quiste ovariano hemorrágico (1; 0,3%)

<sup>vii</sup> sangrado vaginal/uterino incluso goteo consiste de sangrado uterino disfuncional (1; 0,3%), metrorragia (1; 0,3%), menorragia (1; 0,3%), hemorragia uterina (1; 0,3%), hemorragia vaginal (1; 0,3%)

<sup>viii</sup> de acuerdo con los registros de sangrado, ocurrieron irregularidades en el sangrado menstrual más frecuentemente, pero de modo general, no fueron relatados como reacción adversa por las pacientes. Vea texto abajo en la tabla 1 para más informaciones.

<sup>ix</sup> reseco vulvovaginal consiste de reseco vulvovaginal (2; 0,6%), reseco de la mucosa (1; 0,3%)

<sup>x</sup> flujo genital consiste de flujo genital (1; 0,3%) y flujo vaginal (1; 0,3%)

<sup>xi</sup> condiciones asténicas consisten en fatiga (0; 1,8%), astenia (2; 0,6%), malestar (2; 0,6%)

<sup>xii</sup> edema consiste de edema (1; 0,3%), edema facial (1; 0,3%)

#### - Irregularidades del sangrado uterino

Los estándares de sangrado menstrual fueron evaluados sistemáticamente utilizando los diarios de las pacientes, y fueron analizados utilizando el método del período de referencia de 90 días (OMS). Durante el primer período de referencia (por ejemplo, primeros 90 días de tratamiento con Dienogest): los siguientes estándares de sangrado fueron observados (n = 290; 100%): amenorrea (1,7%), sangrado poco frecuente (27,2%), sangrado frecuente (13,4%), sangrado irregular (35,2%), sangrado prolongado (38,3%), sangrado normal, esto es, ninguna de las categorías anteriores (19,7%). Durante el cuarto período de referencia los siguientes estándares de sangrado fueron observados (n = 149; 100%): amenorrea (28,2%), sangrado poco frecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongado (4,0%), sangrado normal, esto es, ninguna de las categorías anteriores (22,8%) XIII. Alteraciones en los estándares de sangrado menstrual fueron relatados apenas ocasionalmente como reacciones adversas por las pacientes (vea Tabla 1).

<sup>xiii</sup> Totaliza más del 100% porque una paciente puede ser encasillada en más de una categoría simultáneamente, por ejemplo "sangrado frecuente" y "sangrado irregular".

#### **SOBREDOSIS**

Estudios de toxicidad aguda realizados con Dienogest no indicaron riesgo de efectos adversos agudos en caso de ingestión inadvertida de múltiples dosis terapéuticas diarias. No hay antídoto específico. 20 a 30 mg de Dienogest por día (dosis 10 a 15 veces más elevada del que Dienogest comprimidos 2mg) por más de 24 semanas de uso fueron muy bien toleradas.