

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zafril 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de dienogest.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 62,80 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, con caras aplanadas y bordes biselados, con “G 93” grabado en una cara y “RG” en la otra. El diámetro de los comprimidos es de 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la endometriosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología de Zafril 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 del sangrado 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 Zafril se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (p. ej., métodos de barrera).

Manejo de los comprimidos olvidados

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zafril no está indicado en niñas antes de la menarquía.

La seguridad y eficacia de dienogest 2 mg comprimidos 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 (ver secciones 4.4. y 5.1).

Pacientes de edad avanzada

No hay ninguna indicación para el uso de Zafril en la población geriátrica.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Zafril 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 solo progestágeno. Si cualquiera de estas afecciones aparece durante el uso de Zafril, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente:

- trastorno tromboembólico venoso activo;
- enfermedad arterial y cardiovascular, pasada o actual (p. ej., 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);
- neoplasias, conocidas o sospechadas, dependientes de las hormonas sexuales;
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- 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

Dado que Zafril es un medicamento que sólo contiene progestágeno, se puede asumir que las advertencias y precauciones especiales para el uso de preparados que solo contienen progestágeno también son válidas para el uso de Zafril, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los resultados correspondientes de los ensayos clínicos con dienogest 2 mg comprimidos.

Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o se agrava, debe hacerse un análisis beneficios-riesgo para cada mujer en particular antes de iniciar o continuar el tratamiento con Zafril.

Sangrado uterino intenso

El sangrado uterino, por ejemplo, en mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de Zafril. 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 Zafril.

Cambios en el patrón de sangrado

La mayoría de las pacientes tratadas con Zafril sufren cambios en su patrón de sangrado menstrual (ver sección 4.8).

Trastornos circulatorios

En los estudios epidemiológicos hay pocas pruebas de una relación entre los preparados que solo contienen progestágenos y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o de tromboembolismo cerebral. Más bien, 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 solo contienen progestágenos pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un ligero aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparados que solo contienen progestágenos. Entre los factores de riesgo generalmente reconocidos de tromboembolismo venoso (TEV) se cuentan los antecedentes personales o familiares positivos (TEV 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 Zafril (en caso de cirugía electiva al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo 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 debe interrumpirse inmediatamente si hay síntomas de un evento trombótico arterial o venoso, o si se sospecha de ello.

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 (AO), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores al cese del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC 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 que se diagnostique cáncer de mama en las usuarias de preparados que solo contienen progestágenos es posiblemente de una magnitud parecida a la asociada con los AOC. Sin embargo, en el caso de los preparados que solo contienen progestágenos, la evidencia se basa en poblaciones de usuarias mucho más pequeñas y, por lo tanto, es menos concluyente que en el caso de los AOC. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados usuarias de AO suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En casos raros, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos, en usuarias que toman sustancias hormonales como la que contiene Zafril. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se deberá considerar la posibilidad de tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman Zafril y presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Osteoporosis

Cambios en la densidad mineral ósea (DMO).

El uso de dienogest 2 mg comprimidos en adolescentes (de 12 a <18 años) durante un periodo de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución de 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 del 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 inicio: -2,3 % en el EOT y -0,6 % a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9 % y 6 % (IC del 95 %: -1,20 % y 0,06 % (n = 60).

La pérdida de DMO es especialmente preocupante durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un periodo crítico del desarrollo óseo. Se desconoce si la disminución de la 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).

En pacientes que tienen un mayor riesgo de osteoporosis, se debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con Zafril porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con Zafril (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 observar con atención a las pacientes con antecedentes de depresión y suspender el tratamiento si la depresión recidiva en un grado grave.

Por lo general, dienogest no parece afectar a la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso de Zafril se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, se recomienda retirar Zafril y tratar la hipertensión.

Se deberá interrumpir la administración de Zafril si hay recurrencia de ictericia y/o prurito colestásico 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 la tolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman Zafril.

Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en 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 Zafril.

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

Durante el tratamiento con Zafril pueden producirse folículos ováricos persistentes (a menudo denominados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico.

Lactosa

Cada comprimido de Zafril contiene 62,80 mg de lactosa monohidrato. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de la glucosa-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 Zafril

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 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 Zafril y causar reacciones adversas, p. ej. cambios en el perfil de sangrado uterino.

Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales debido a la inhibición enzimática puede aumentar la exposición al dienogest y dar lugar a reacciones adversas.

*Sustancias que incrementan el aclaramiento plasmático de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática), p. ej.: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).*

Puede observarse inducción enzimática al cabo de solo unos 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.

El efecto de la rifampicina, un inductor del CYP 3A4, se estudió 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 a dienogest y estradiol. La exposición sistemática a dienogest y estradiol en estado estacionario, determinada mediante el $AUC_{(0-24h)}$, disminuyó un 83 % y 44 %, respectivamente.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento plasmático de las 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, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestágeno. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

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

Dienogest es sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

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

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

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

Efectos de Zafril sobre otros medicamentos

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

Interacción con alimentos

Una comida estandarizada con un elevado contenido en grasas no afectó la biodisponibilidad de Zafril.

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) (p. ej., globulina transportadora de corticosteroides y 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 se mantienen 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).

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

Lactancia

No se recomienda el tratamiento con Zafril durante la lactancia.

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

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Zafril 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 Zafril. Sin embargo, Zafril no es un anticonceptivo.

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

Según los datos disponibles, el ciclo menstrual vuelve a la normalidad al cabo de 2 meses tras el cese del tratamiento con Zafril.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en las usuarias de medicamentos que contienen dienogest.

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 dienogest 2 mg comprimidos 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 2 mg comprimidos se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con dienogest 2 mg comprimidos son cefalea (9,0 %), molestias en las mamas (5,4 %), estado de ánimo depresivo (5,1 %) y acné (5,1 %).

Además, la mayoría de las pacientes tratadas con dienogest 2 mg comprimidos sufren cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Los patrones de sangrado menstrual se evaluaron sistemáticamente utilizando los diarios de las pacientes y se analizaron mediante el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los primeros 90 días de tratamiento con dienogest 2 mg comprimidos, 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 solo notificaron ocasionalmente los cambios en el patrón del sangrado menstrual como reacciones adversas (ver la tabla de reacciones adversas).

En la tabla siguiente se enumeran las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento notificadas con dienogest 2 mg comprimidos mediante la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (MedDRA SOC). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Las frecuencias están basadas en los datos agrupados de cuatro estudios clínicos con 332 pacientes (100 %).

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

Clasificación por 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 apetito
Trastornos psiquiátricos	estado de ánimo depresivo, trastorno del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, alteración del estado de ánimo	ansiedad, depresión, cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, migraña	desequilibrio del sistema nervioso autónomo, trastornos de la atención
Trastornos oculares		ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus
Trastornos cardíacos		trastorno inespecífico del sistema circulatorio, palpitaciones
Trastornos vasculares		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea
Trastornos	náuseas,	diarrea,

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes
gastrointestinales	dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, vómitos	estreñimiento, molestias abdominales, inflamación gastrointestinal, gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	acné, alopecia	piel seca, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, onicoclasia, caspa, dermatitis, crecimiento anómalo del cabello, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	lumbalgia	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, sangrado uterino/vaginal, incluido 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 <18 años) que fueron tratadas con dienogest 2 mg comprimidos, 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los estudios de toxicidad aguda realizados con dienogest no han revelado un riesgo de reacciones adversas agudas en caso de ingestión accidental de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria. No existe un antídoto específico. La ingestión diaria de 20 a 30 mg de dienogest (una dosis 10 a 15 veces más alta que la de Zafril) durante más de 24 semanas de uso se toleró muy bien.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos; código ATC: G03DB08

Dienogest es un derivado de 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 solo el 10 % de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad por los receptores de progesterona, dienogest tiene un fuerte efecto progestogénico *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 lo tanto, inhibe 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 de eficacia

La superioridad de dienogest 2 mg comprimidos sobre un placebo se demostró en un estudio de 3 meses de duración con 198 pacientes con endometriosis. Se midió el dolor pélvico asociado a la endometriosis en una escala analógica visual (de 0 a 100 mm). Después de 3 meses de tratamiento con dienogest 2 mg comprimidos, se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo (delta = 12,3 mm; IC del 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 3 meses de tratamiento, se logró una disminución del dolor pélvico asociado 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 comprimidos (placebo: 19,8 %); en el 18,6 % de las pacientes que recibieron dienogest 2 mg comprimidos se logró una disminución del dolor pélvico asociado con la endometriosis del 75 % o más, sin un aumento relevante de los analgésicos concomitantes (placebo: 7,3 %).

El ensayo abierto extensión de este estudio controlado con placebo sugirió una mejoría continuada del dolor pélvico asociado con la endometriosis, con una duración del tratamiento de hasta 15 meses.

Los resultados controlados con placebo estuvieron respaldados por los resultados obtenidos en un estudio de 6 meses de duración con control activo, frente a un agonista de la GnRH, que incluyó 252 pacientes con endometriosis.

Tres estudios con un total de 252 pacientes que recibieron una dosis diaria de 2 mg de dienogest demostraron una disminución considerable de las lesiones de endometriosis después de 6 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 1 mes de tratamiento. No se ha probado la eficacia anticonceptiva de dienogest 2 mg comprimidos en estudios a mayor escala.

Datos de seguridad

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

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

Durante el tratamiento con dienogest 2 mg comprimidos en 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 2 mg comprimidos con respecto a la DMO se estudió en un ensayo clínico no controlado durante 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a <18 años) con endometriosis sospechada clínicamente o 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 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 posautorización 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 (hazard ratio) 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 riesgos (hazard ratio) 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

El dienogest, administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi por completo. Se alcanzan concentraciones máximas en 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 de dienogest son proporcionales a la dosis, dentro del rango de dosis de 1 a 8 mg.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). El 10 % de la concentración sérica total del fármaco está presente como esteroide libre; el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina. El volumen de distribución aparente (V_d/F) de dienogest es de 40 l.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza completamente por las vías conocidas de metabolismo de los esteroides, con la formación de metabolitos mayormente inactivos endocrinológicamente. Según los estudios *in vitro* e *in*

vivo, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo de dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, por lo que, en el plasma, el dienogest inalterado es la fracción dominante. La tasa de aclaramiento metabólico 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 entre 9 y 10 horas. Dienogest se excreta en forma de metabolitos 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 6 días; la mayor parte de esta cantidad se excreta en las primeras 24 horas, principalmente con la orina.

Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética de dienogest. Después de la ingesta diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan aproximadamente 1,24 veces, alcanzando condiciones en estado estacionario después de 4 días de tratamiento. La farmacocinética de dienogest después de la administración repetida de dienogest 2 mg comprimidos pueden predecirse a partir de la farmacocinética de una dosis única.

Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

No se ha estudiado dienogest 2 mg comprimidos específicamente en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado dienogest 2 mg comprimidos en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan 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, debe tenerse 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
Almidón pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Povidona K-25
Crospovidona (tipo A)
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Zafril 2 mg comprimidos EFG se presenta en envases de 28, 84 y 168 comprimidos acondicionados en blíster calendario de PVC//Al duro de color verde en cajas de cartón plegado. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Hungría

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

04/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es