

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dienogest Adalvo 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de dienogest.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 62,8 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos de blancos a blanquecinos, redondos, con caras aplanadas, bordes biselados, con la marca «NC» grabada en una cara y «22», en la otra, y de un diámetro de 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la endometriosis.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Posología

La posología de Dienogest es de un comprimido al día sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

Los comprimidos se deben tomar de manera ininterrumpida, independientemente de la existencia de sangrado vaginal. Al acabarse un envase, se debe iniciar el siguiente sin interrupción.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier día 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, se deben usar métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

Pasos a seguir en el caso de que se olvide tomar un comprimido

La eficacia de Dienogest puede disminuir en el caso de olvidarse tomar los comprimidos o si se producen vómitos o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de la toma de uno o más comprimidos, la paciente debe tomar un solo comprimido en cuanto se acuerde; después, continuará al día siguiente tomando el comprimido a su hora habitual. De igual modo, si el comprimido no se absorbe debido a vómitos o diarrea, debe reemplazarse por otro comprimido.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Dienogest no está indicado en niñas antes de la menarquia.

La seguridad y la eficacia de dienogest se han estudiado en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses, llevado a cabo en 111 mujeres adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada

No existe una indicación relevante del uso de dienogest en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dienogest está contraindicado en pacientes con hepatopatía grave presente o pasada (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de información que sugiera la necesidad de un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Dienogest no se debe utilizar en presencia de cualquiera de las dolencias que se indican a continuación, que se derivan en parte de la información obtenida sobre otros preparados gestagénicos. Si durante el uso de Dienogest aparece alguno de los trastornos siguientes, se debe suspender el tratamiento de inmediato.

- Tromboembolia venosa activa
- Presencia o antecedentes de arteriopatía y enfermedad cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes *mellitus* acompañada de afectación vascular
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Neoplasias malignas conocidas o de las que se tenga la sospecha que son 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

Dado que el dienogest es un preparado que solo contiene progestágeno, se puede asumir que las advertencias y precauciones para el uso de preparados que solo contienen progestágeno también son válidas para el uso de dienogest, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los respectivos resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo con dienogest.

Si existe alguno de los trastornos o los factores de riesgo que se mencionan a continuación o estos se agravan, antes de iniciar o continuar el tratamiento con dienogest, se debe valorar la relación riesgo-beneficio de cada paciente.

- Sangrado uterino grave

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

- Cambios en el patrón de sangrado

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

- Trastornos circulatorios

En los estudios epidemiológicos hay pocos indicios de que exista una relación entre los preparados gestagénicos y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o de tromboembolia cerebral. En cambio, el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, los preparados que solo contienen progestágeno pueden aumentar ligeramente el riesgo de ictus.

Algunos estudios indican que puede haber un ligero aumento del riesgo de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) relacionada con el uso de preparados gestagénicos, aunque estos datos no son estadísticamente significativos. Entre los factores de riesgo reconocidos generalmente de tromboembolia venosa (TEV) se incluyen antecedentes personales o familiares positivos (TEV en un hermano o en uno de los padres a una edad relativamente temprana), la edad, la obesidad, una inmovilización prolongada, una cirugía mayor o un traumatismo mayor. En el caso de una inmovilización prolongada, se recomienda interrumpir el uso de dienogest (en el caso de una intervención quirúrgica programada, al menos cuatro semanas antes) y no reanudar el tratamiento hasta que no hayan transcurrido dos semanas desde la removilización completa.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el puerperio.

El tratamiento se debe interrumpir de inmediato si existen síntomas de un episodio trombótico arterial o venoso o si hay sospechas de este.

- Tumores

En un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos se ha notificado la existencia de un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que en la actualidad están usando anticonceptivos orales (AO), principalmente, preparaciones que contienen estrógeno-progestágeno. El aumento del riesgo desaparece progresivamente durante los 10 años posteriores a la interrupción del uso de AO combinados (AOC). Puesto que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres de menos de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que emplean AOC actualmente o los han usado recientemente es pequeño en comparación con el riesgo global de padecer un cáncer de mama. El riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de preparados gestagénicos es posiblemente de una magnitud parecida al asociado con los AOC. No obstante, en el caso de los preparados gestagénicos, las pruebas se basan en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, por lo que son menos concluyentes que en el caso de los AOC. Estos estudios no aportan hechos indicativos sobre la causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que usan AO, a los efectos biológicos de los AO o a la combinación de los dos factores. Los cánceres de mama que se diagnostican en las mujeres que han utilizado AO suelen estar en un estadio menos avanzado desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos e, incluso en menos casos, tumores hepáticos malignos en las mujeres que tomaban sustancias hormonales, como el dienogest. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor intenso en la parte superior del abdomen, en el caso de haber hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que estén tomando dienogest.

- Osteoporosis

Variaciones en la densidad mineral ósea (DMO)

El uso de dienogest en adolescentes (de 12 a <18 años de edad) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el momento basal hasta el final del tratamiento (FT) fue de -1,2 %, con un intervalo de entre el -6 % y el 5 % (IC del 95 %: -1,70 % y -0,78 %, $n = 103$). La realización de mediciones repetidas a los 6 meses después del FT en un subgrupo con una disminución de los valores de la DMO mostró una tendencia hacia la recuperación. (Cambios relativos medios respecto al momento basal: -2,3 % en el FT y -0,6 % a los 6 meses después del FT, con un intervalo 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 período 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).

Antes de iniciar el tratamiento con dienogest, se debe realizar una evaluación detallada de la relación riesgo-beneficio en pacientes que presenten un aumento del riesgo de osteoporosis porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen moderadamente durante el tratamiento con dienogest (ver sección 5.1).

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

- Otras enfermedades

Se debe supervisar estrechamente a las pacientes que presenten antecedentes de depresión, y el fármaco se debe suspender si la depresión recidiva en un grado grave.

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

La recidiva de una ictericia colestásica o de un prurito que hayan aparecido previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales precisa la interrupción de dienogest.

El dienogest puede tener un efecto ligero sobre la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa. Se debe supervisar cuidadosamente a las mujeres diabéticas, en especial, a aquellas que presenten antecedentes de diabetes *mellitus* gestacional, mientras tomen dienogest.

En ocasiones puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que sean propensas al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioletas mientras tomen dienogest.

Los embarazos producidos en usuarias de anticonceptivos gestagénicos 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 se debe decidir 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 ir acompañados de dolor pélvico.

Excipiente

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos sobre Dienogest

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

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

Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales a causa de la 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), como, por ejemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)*

La inducción enzimática ya se puede observar a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima se suele observar en pocas semanas, pero puede mantenerse durante unas 4 semanas después de interrumpir el tratamiento farmacológico.

Se estudió el efecto de la rifampicina, un inductor de la CYP3A4, en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración conjunta de rifampicina y comprimidos de valerato de estradiol y dienogest produjo disminuciones significativas de las concentraciones en estado de equilibrio y exposiciones sistémicas al dienogest y al estradiol. La exposición sistémica al dienogest en estado de equilibrio, determinada mediante el $AUC_{(0-24h)}$, disminuyó un 83 %; la del estradiol, en las mismas condiciones, se redujo un 44 %.

- *Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de las hormonas sexuales*

Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, lo que incluye combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina. El efecto neto de estas variaciones puede ser importante desde el punto de vista clínico en algunos casos.

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

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

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

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

La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, produjo un aumento de 2,9 veces el $AUC_{(0-24h)}$ en el estado de equilibrio de dienogest. La administración simultánea con eritromicina, un inhibidor moderado, incrementó 1,6 veces el $AUC_{(0-24h)}$ de dienogest en el estado de equilibrio.

Efectos de Dienogest en otros medicamentos

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

Interacción con los alimentos

Una comida normalizada con un elevado contenido en grasa no afecta a la biodisponibilidad de los comprimidos de dienogest.

Pruebas analíticas

El uso de progestágenos puede influir en los resultados de determinados análisis clínicos, incluso los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) (como, por ejemplo, la globulina y las fracciones lipídicas y lipoproteicas transportadoras de corticoesteroides), los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios suelen permanecer dentro del intervalo de normalidad.

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 ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Dienogest no debe administrarse a mujeres 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 dienogest se excreta en la leche materna. 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 tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Según los datos disponibles, la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con Dienogest. No obstante, este medicamento no es un anticonceptivo.

Si se requiere un método anticonceptivo, se deben usar métodos no hormonales (ver sección 4.2).

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha observado ningún efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas en las usuarias de fármacos que contienen dienogest.

4.8 Reacciones adversas

La presentación de las reacciones adversas se basa en el 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 y remiten con el tratamiento continuado. Pueden producirse cambios en el patrón del sangrado, como aparición de manchado, sangrado irregular o amenorrea. En las pacientes que toman comprimidos de 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 2 mg comprimidos sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Estos patrones de sangrado menstrual 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 (Organización Mundial de la Salud). Durante los primeros 90 días de tratamiento con dienogest 2 mg comprimidos, se observaron los patrones de sangrado siguientes ($n = 290$; 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 patrones de sangrado siguientes ($n = 149$; 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 (véase el cuadro de reacciones adversas).

En la tabla siguiente se enumeran las frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mediante la clasificación de órganos del sistema MedDRA notificadas con dienogest 2 mg comprimidos. Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de frecuencia. Para la clasificación de la frecuencia se ha empleado la convención siguiente: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las frecuencias se basan en datos agrupados de cuatro ensayos clínicos llevados a cabo en 332 pacientes (100 %).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas, ensayos clínicos en fase III, $N = 332$

Clasificación de órganos del sistema 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 alteración del sueño nerviosismo disminución de la libido cambios de humor	ansiedad depresión cambios del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	cefalea migraña	desequilibrio del sistema nervioso autónomo trastorno de la atención
Trastornos oculares		ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto		acúfenos
Trastornos cardíacos		trastorno inespecífico del sistema circulatorio palpitaciones
Trastornos vasculares		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea
Trastornos gastrointestinales	náuseas dolor abdominal flatulencia distensión abdominal vómitos	diarrea estreñimiento molestias abdominales inflamación gastrointestinal gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	acné alopecia	piel seca hiperhidrosis

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes
		prurito hirsutismo onicoclasia caspa dermatitis crecimiento anormal del cabello reacción de fotosensibilidad trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	dolor óseo espasmos musculares dolor en las extremidades pesadez en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		infección del tracto urinario
Trastornos de aparato reproductor y de la mama	molestias en las mamas quiste ovárico sofocos hemorragia uterina o vaginal, incluyendo manchado	candidiasis vaginal sequedad vulvovaginal flujo vaginal dolor pélvico vulvovaginitis atrófica masa mamaria enfermedad fibroquística de la mama induración mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia irritabilidad	edema

Disminución de la densidad mineral ósea

En un ensayo clínico no controlado con 111 mujeres adolescentes (de 12 a <18 años de edad) que fueron tratadas con comprimidos de 2 mg de 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 columna lumbar (L2-L4) después de 12 meses de uso (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladoras genitales, progestágenos, código ATC: G03DB08

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Se demostró la superioridad de dienogest 2 mg comprimidos respecto al placebo en un estudio de 3 meses de duración en el que se incluyó a 198 pacientes con endometriosis. Se midió el dolor pélvico asociado a la endometriosis en una escala visual analógica (0-100 mm). Después de 3 meses de tratamiento con dienogest, 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 basales (disminución media = $27,4 \pm 22,9$ mm).

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

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

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

En tres estudios que incluyeron a un total de 252 pacientes que recibieron una dosis diaria de 2 mg de dienogest, se demostró una disminución considerable de las lesiones endometriósicas 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 examinado la eficacia anticonceptiva de dienogest 2 mg comprimidos en estudios de mayor escala.

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

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

Durante el tratamiento con 2 mg de dienogest durante un período de hasta 15 meses, no se observó ninguna variación significativa en los valores medios de los parámetros analíticos habituales (incluido el hemograma, la bioquímica en sangre, las enzimas hepáticas, los lípidos y la HbA1C) ($n = 168$).

Población pediátrica

La seguridad de dienogest 2 mg comprimidos con respecto a la DMO se estudió en un ensayo clínico no controlado a lo largo de 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con sospecha clínica de endometriosis o endometriosis clínicamente confirmada. El cambio relativo medio en la DMO de la columna lumbar (L2-L4) desde el momento basal 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 postautorización 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 incluyó a 27.840 mujeres a las que se les había prescrito recientemente un tratamiento 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 fármacos autorizados para la endometriosis. El cociente de riesgos generales ajustado para nuevos casos de anemia que comparó a las pacientes con dienogest con las pacientes con otros fármacos autorizados para la endometriosis fue de 1,1 (IC del 95 %: 0,4-2,6). El cociente de riesgos ajustado para el riesgo de depresión que comparaba dienogest con otros fármacos autorizados 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 fármacos autorizados para la endometriosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El dienogest administrado por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo. Se alcanzan unas concentraciones séricas máximas de 47 ng/ml, aproximadamente 1,5 horas después de la toma de una dosis única. La biodisponibilidad es de un 91 %. Las propiedades farmacocinéticas del dienogest son proporcionales a la dosis, dentro de un intervalo de dosis de 1-8 mg.

Distribución

El dienogest se une a la albúmina sérica, pero no a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). El 10 % de la concentración sérica del fármaco está presente como esteroide libre; el 90 % se une de manera inespecífica a la albúmina.

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

Biotransformación

El dienogest se metaboliza por completo a través de las vías metabólicas conocidas de los esteroides, con la formación de metabolitos endocrinológica y principalmente inactivos. Según la información obtenida a partir de los estudios *in vitro* e *in vivo*, la CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, por lo que en el plasma, el dienogest inalterado es la fracción dominante.

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

Eliminación

Las concentraciones séricas del dienogest disminuyen en dos fases. La fase de distribución terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 9-10 horas. El dienogest se excreta en forma de metabolitos que se excretan con un cociente urinario/fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La semivida de la excreción de los metabolitos urinarios es de 14 horas. Tras la administración por vía oral, aproximadamente el 86 % de la dosis administrada se elimina en el plazo de 6 días; la mayor parte de esta cantidad se excreta en las primeras 24 horas, en su mayor parte con la orina.

Condiciones en estado de equilibrio

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest. Después de la toma diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente 1,24 veces, alcanzándose las condiciones en el estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento. Las características farmacocinéticas del dienogest después de la administración repetida de dienogest 2 mg comprimidos se pueden predecir a partir de las características farmacocinéticas de una dosis única.

Propiedades farmacocinética en poblaciones especiales

El dienogest no se ha estudiado de forma específica en pacientes con insuficiencia renal.

El dienogest no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de patata
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K-25)
Talco
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están envasados en blísters verdes de PVC/película de PVDC y láminas metálicas de aluminio, con 14 comprimidos en cada uno.

Cada caja de cartón contiene 28, 84 o 168 comprimidos.

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

Adalvo Limited
Malta Life Science Park,
Level 1, Building 4,
Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann, SGN 3000, Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89468

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

Marzo 2024 }

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

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