

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comprimidos de Minosta de 2 mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de Dienogest.

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos o casi blancos, redondos, planos, con borde biselado, grabados con “G 93” en una cara y con “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 modo de administración

#### Posología

La dosis de Minosta es de un comprimido al día sin interrupción, preferiblemente a la misma hora cada día con un poco de líquido según sea necesario. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

Los comprimidos se deben tomar de forma continua sin tener en cuenta el sangrado vaginal. Cuando se termina un envase, el siguiente se debe iniciar sin interrupción.

El tratamiento se puede iniciar cualquier día del ciclo menstrual.

Es necesario suspender cualquier anticoncepción hormonal antes de iniciar Minosta. Si se requiere anticoncepción, se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, método de barrera).

#### *Cómo proceder si no se toman algunos comprimidos*

La eficacia de Minosta se puede ver reducida en caso de omisión de comprimidos, vómitos o diarrea (si se produce dentro de las 3-4 horas posteriores a la toma del comprimido). En el caso de que se omita uno o más comprimidos, la mujer debe tomar un solo comprimido tan pronto como lo recuerde y luego continuar al día siguiente a su hora habitual. Un comprimido que no se absorba debido a vómitos o diarrea también debe reemplazarse por otro comprimido.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

Minosta no está indicado en niñas antes de la menarquia.

La seguridad y eficacia del comprimido de Dienogest de 2 mg se investigó en un ensayo clínico no controlado durante 12 meses en 111 mujeres adolescentes (12 - <18) con sospecha o confirmación clínica de endometriosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

#### *Mujeres de edad avanzada*

No existe una indicación pertinente para el uso de Minosta en la población geriátrica.

#### *Insuficiencia hepática*

Minosta está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave presente o previa (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

No existen datos que sugieran la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Modo de administración

Para uso oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

Minosta no se debe usar en presencia de ninguna de las condiciones que se indican a continuación, que se derivan de forma parcial de la información de otras preparaciones de gestágeno solo. Si aparece alguna de las condiciones durante el uso de Minosta, el tratamiento se debe descontinuar de inmediato:

- trastorno de tromboembolia venosa activa;
- enfermedad arterial y cardiovascular, previa o presente (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica);
- diabetes mellitus con afectación vascular;
- presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad;
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- sospecha o conocimiento de neoplasias malignas dependientes de hormonas sexuales;
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que se indican en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### **Advertencias**

Como Minosta es una preparación de gestágeno solo, se puede suponer que las advertencias y precauciones especiales para el uso de preparaciones de gestágeno solo también son válidas para el uso de Minosta, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los resultados respectivos de los estudios clínicos con el comprimido de Dienogest de 2 mg.

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se nombran a continuación está presente o se deteriora, se debe realizar un análisis individual de riesgo/beneficio antes de que se pueda iniciar o continuar el tratamiento con Minosta.

#### *Sangrado uterino grave*

El sangrado uterino, por ejemplo, en mujeres con adenomiosis uterina o leiomiomas uterinos, se puede agravar con el uso de Minosta. Si el sangrado es abundante y continúa con el tiempo, esta puede provocar anemia (grave en algunos casos). En caso de anemia, se debe considerar la descontinuación de Minosta.

#### *Cambios en el patrón del sangrado*

La mayoría de las pacientes tratadas con Minosta experimentan cambios en su patrón de sangrado menstrual (ver la sección 4.8).

#### *Trastornos circulatorios*

A partir de estudios epidemiológicos, existe poca evidencia de una asociación entre las preparaciones de gestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolia cerebral. Más bien, el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la

hipertensión y el tabaquismo. En las mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar un poco con las preparaciones de gestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo un poco mayor de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de preparaciones de gestágeno solo. En general, los factores de riesgo reconocidos de la tromboembolia venosa (VTE) incluyen antecedentes personales o familiares positivos (VTE en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. En caso de inmovilización prolongada, es aconsejable discontinuar el uso de Minosta (en el caso de cirugía electiva con al menos cuatro semanas de anticipación) y no reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de la removilización completa.

Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolia en el puerperio.

El tratamiento se debe discontinuar de inmediato si hay síntomas de un evento trombótico arterial o venoso o si se sospecha del mismo.

### *Tumores*

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que en la actualidad usan anticonceptivos orales (OC), principalmente con preparaciones de estrógeno-gestágeno. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante el transcurso de los 10 años posteriores al cese del uso de anticonceptivos orales combinados (COC). Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres antes de los 40 años, el número excedente de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de COC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en usuarias de preparaciones de gestágeno solo es de una magnitud similar posible al asociado con los COC. Sin embargo, para las preparaciones de gestágeno solo, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarios y, por lo tanto, es menos concluyente que la de los COC. Estos estudios no suministran evidencia de causalidad. El patrón observado de mayor riesgo se puede deber a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en usuarias de OC, los efectos biológicos de los OC o una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de OC tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en aquellas que nunca usaron OC.

En casos raros, se informaron tumores hepáticos benignos y aún más raro, tumores hepáticos malignos en usuarios de sustancias hormonales como la presente en Minosta. En casos aislados, los tumores causaron sangrados intrabdominales que ponen en peligro la vida. Se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando se presentan dolor abdominal superior intenso, agrandamiento del hígado o signos de sangrado intrabdominal en mujeres que toman Minosta.

### *Osteoporosis*

Cambios en la densidad mineral ósea (BMD).

El uso del comprimido de Dienogest de 2 mg en adolescentes (de 12 a <18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció con una disminución de la densidad mineral ósea (BMD) en la columna lumbar (L2-L4). El cambio relativo medio en la BMD desde el valor de referencia hasta el final del tratamiento (EOT) fue - 1,2% con un intervalo entre -6% y 5% (IC del 95%: -1,70% y - 0,78%, n = 103).

La medición repetida a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con valores de BMD disminuidos mostró una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor de referencia: -2,3% al EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un intervalo entre -9% y 6% (IC del 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60).

La pérdida de BMD es de particular preocupación durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la BMD en esta población

reducirá el pico de masa ósea y aumentará el riesgo de fracturas en la edad adulta (ver las secciones 4.2 y 5.1).

En pacientes que tienen un mayor riesgo de osteoporosis, se debe realizar una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio antes de comenzar con Minosta porque los niveles de estrógenos endógenos disminuyen de forma moderada durante el tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg (ver la sección 5.1).

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ya sea de la dieta o de los suplementos, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

#### *Otras condiciones médicas*

Los pacientes que tienen antecedentes de depresión se deben observar con cuidado y el medicamento se debe descontinuar si la depresión recurre en un grado grave.

En general, Dienogest no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de Minosta, es aconsejable retirar Minosta y tratar la hipertensión.

La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito que ocurrió por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de Minosta.

Dienogest puede tener un efecto leve sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, en especial aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, se deben observar con cuidado mientras toman Minosta.

En algunos casos, se puede presentar cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman Minosta.

Los embarazos que se producen entre las usuarias de preparaciones de gestágeno solo que se utilizan para la anticoncepción tienen más probabilidades de ser ectópicos que los embarazos entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o deterioro de la función de las trompas, se debe decidir el uso de Minosta solo después de sopesar con cuidado los beneficios frente a los riesgos.

Pueden aparecer folículos ováricos continuos (a menudo denominados quistes ováricos funcionales) durante el uso de Minosta. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden presentarse con dolor pélvico.

#### *Lactosa*

Cada comprimido de Minosta contiene 62,80 mg de monohidrato de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia 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: se debe consultar la información de prescripción de la medicación concomitante para identificar posibles interacciones.

#### Efectos de otros medicamentos sobre Minosta

Los gestágenos, incluido Dienogest, son metabolizados principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ubicado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo del medicamento gestágeno.

Un aumento de la depuración de las hormonas sexuales debido a la inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico de Minosta y puede dar lugar a reacciones adversas, por ejemplo, cambios en el perfil del sangrado uterino.

Una depuración reducida de hormonas sexuales debido a la inhibición enzimática puede aumentar la exposición a Dienogest y puede producir efectos no deseados.

*Sustancias que aumentan la depuración de hormonas sexuales (eficacia disminuida por inducción enzimática)*, por ejemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. En general, el efecto máximo de la inducción enzimática se observa luego de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática se puede mantener durante aproximadamente 4 semanas.

Se estudió el efecto del inductor del CYP 3A4 rifampicina en mujeres posmenopáusicas sanas. La coadministración de rifampicina con comprimidos de Valerato de estradiol/Dienogest produjo disminuciones significativas en las concentraciones en situación de equilibrio y exposiciones sistémicas de Dienogest y Estradiol. La exposición sistémica de Dienogest y Estradiol en situación de equilibrio, medida por el  $AUC_{(0-24\text{ h})}$ , disminuyó en un 83% y un 44%, respectivamente.

*Sustancias con efectos variables sobre la depuración de las hormonas sexuales*  
Cuando se coadministra con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del gestágeno. El efecto real de estos cambios puede ser clínicamente pertinente en algunos casos.

*Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)*  
Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

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

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

La coadministración con ketoconazol, un potente inhibidor de la enzima CYP3A4, dio como resultado un aumento de 2,9 veces del  $AUC_{(0-24\text{ h})}$  en situación de equilibrio para Dienogest. La administración concomitante del inhibidor moderado eritromicina aumentó el  $AUC_{(0-24\text{ h})}$  de Dienogest en situación de equilibrio en 1,6 veces.

#### Efectos de Minosta sobre otros medicamentos

Con base los estudios de inhibición *in vitro*, es poco probable que exista una interacción clínicamente pertinente de Dienogest con el metabolismo de otros medicamentos mediado por enzimas del citocromo P450.

#### Interacción con los alimentos

Una comida estandarizada con alto contenido de grasas no afectó la biodisponibilidad de Minosta.

#### Pruebas de laboratorio

El uso de gestágenos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (portadoras) (por ejemplo, globulina transportadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas), parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis.

Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales de laboratorio.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Dienogest en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3).

Minosta no se debe administrar a mujeres embarazadas porque no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.

#### Lactancia

No se recomienda el tratamiento con Minosta durante la lactancia.

Se desconoce si Dienogest se excreta en la leche materna. Los datos en animales mostraron excreción en la leche de rata.

Se debe decidir si discontinuar la lactancia o abstenerse del tratamiento con Minosta teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### Fertilidad

Con base en los datos disponibles, la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con Minosta. Sin embargo, Minosta no es un anticonceptivo.

Si se requiere anticoncepción, se debe utilizar un método no hormonal (ver la sección 4.2).

Con base en los datos disponibles, el ciclo menstrual vuelve a la normalidad en los 2 meses posteriores al cese del tratamiento con Minosta.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria**

No se observaron efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria en usuarias de productos que contienen Dienogest.

### **4.8 Efectos no deseados**

La presentación de efectos no deseados se basa en el MedDRA.

El término del MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg y desaparecen con el tratamiento continuo. Puede haber cambios en el patrón del sangrado, como manchado, sangrado irregular o amenorrea. Se informaron las siguientes reacciones adversas en usuarias del comprimido de Dienogest de 2 mg. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg son cefalea (9,0%), molestia en las mamas (5,4%), estado de ánimo deprimido (5,1%) y acné (5,1%).

Además, la mayoría de las pacientes tratadas con el comprimido de Dienogest de 2 mg experimentan cambios en su patrón de sangrado menstrual. Los patrones de sangrado menstrual se evaluaron de forma sistemática mediante los diarios de las pacientes y se analizaron con el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los primeros 90 días de tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg se observaron los siguientes patrones de sangrado (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; 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 poco frecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongada (4,0%), sangrado normal; es decir, ninguna de las categorías anteriores (22,8%).

Los cambios en los patrones del sangrado menstrual solo se informaron de forma ocasional como eventos adversos por parte de las pacientes (ver la tabla de eventos adversos).

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos (ADR) según las clases de órgano, aparato o sistema (MedDRA) (SOC de MedDRA) informadas con el comprimido de Dienogest de 2 mg se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Las frecuencias se basan en datos agrupados de cuatro ensayos clínicos, incluidos 332 pacientes (100%).

**Tabla 1. Tabla de reacciones adversas, ensayos clínicos de fase III, N = 332**

<b>Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		anemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	aumento de peso	pérdida de peso, aumento del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	estado de ánimo depresivo, trastorno del sueño, nerviosismo, pérdida de la libido, alteración del estado de ánimo	ansiedad, depresión, cambios de humor
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea/migraña	desequilibrio del sistema nervioso autónomo, alteración de la atención
<b>Trastornos oculares</b>		xeroftalmía
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		acúfenos
<b>Trastornos cardíacos</b>		trastorno inespecífico del sistema circulatorio, palpitaciones
<b>Trastornos vasculares</b>		hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		disnea
<b>Trastornos digestivos</b>	náuseas, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, vómito	diarrea, estreñimiento, malestar abdominal, inflamación digestiva, gingivitis

<b>Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	acné, alopecia	piel reseca, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, onicomicosis, caspa, dermatitis, crecimiento anormal del cabello, reacción por fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación,
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	dolor de espalda	dolor óseo, espasmos musculares, dolor en las extremidades, pesadez en las extremidades
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		infección de las vías urinarias
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	molestia en las mamas, quiste ovárico, sofocos, sangrado uterino/vaginal incluido el manchado	candidiásis vaginal, sequedad vulvovaginal, flujo genital, dolor pélvico, vulvovaginitis atrófica, masa en las mamas, mamas fibroquísticas, induración de las mamas
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	condiciones asténicas, 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 el comprimido de Dienogest de 2 mg, 103 tuvieron mediciones de la BMD. Alrededor del 72% de estas participantes del estudio experimentaron una disminución de la BMD de la columna lumbar (L2-L4) después de 12 meses de uso (ver la sección 4.4).

#### **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante informar si existen sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua del balance de riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de información nacional.

#### **4.9 Sobredosis**

Los estudios de toxicidad aguda realizados con Dienogest no indicaron riesgo de efectos adversos agudos en caso de ingesta inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica diaria. No existe un antídoto específico. Una ingesta diaria de 20-30 mg de Dienogest (dosis de 10 a 15 veces mayor que en Minosta) durante 24 semanas de uso fue muy bien tolerada.



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gestágenos; código ATC: G03DB08

Dienogest es un derivado de la Nortestosterona sin actividad androgénica, sino más bien antiandrogénica de aproximadamente un tercio de la del acetato de ciproterona. Dienogest se une al receptor de progesterona del útero humano con solo el 10% de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su baja afinidad por el receptor de progesterona, Dienogest tiene un fuerte efecto progestágeno *in vivo*. Dienogest no tiene actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa *in vivo*.

Dienogest actúa sobre la endometriosis al reducir la producción endógena de estradiol y, por lo tanto, suprime los efectos tróficos del estradiol en el endometrio eutópico y ectópico. Cuando se administra de forma continua, Dienogest produce a un entorno endocrino hipergestágeno, hipoestrogénico que provoca la decidualización inicial del tejido endometrial seguida de atrofia de las lesiones endometriósicas.

#### *Datos de eficacia*

La superioridad del comprimido de Dienogest de 2 mg sobre el placebo se demostró en un estudio de 3 meses que incluyó a 198 pacientes con endometriosis. El dolor pélvico asociado a la endometriosis se midió en una escala visual analógica (0-100 mm). Después de 3 meses de tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (delta = 12,3 mm; IC del 95%: 6,4-18,1;  $p < 0,0001$ ) así como una reducción clínicamente significativa del dolor en comparación con el valor inicial (reducción media = 27,4 mm  $\pm$  22,9).

Después de 3 meses de tratamiento, se logró una reducción del dolor pélvico asociado a la endometriosis en un 50% o más, sin un aumento significativo de los analgésicos concomitantes en el 37,3% de los pacientes tratados con el comprimido de Dienogest de 2 mg (placebo: 19,8%); se logró una reducción del dolor pélvico asociado a la endometriosis en un 75% o más, sin un aumento significativo de la medicación concomitante para el dolor en el 18,6% de las pacientes que tomaban el comprimido de Dienogest de 2 mg (placebo: 7,3%).

La extensión abierta de este estudio controlado con placebo sugirió una mejora continua del dolor pélvico asociado con la endometriosis durante una duración del tratamiento de hasta 15 meses.

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

Tres estudios que incluyeron un total de 252 pacientes que recibieron una dosis diaria de Dienogest de 2 mg demostraron una reducción sustancial de las lesiones endometriósicas después de 6 meses de tratamiento.

En un estudio pequeño ( $n=8$  por grupo de dosis), se demostró que una dosis diaria de 1 mg de Dienogest induce un estado anovulatorio después de 1 mes de tratamiento. No se analizó la eficacia anticonceptiva del comprimido de Dienogest de 2 mg en estudios más grandes.

#### *Datos de seguridad*

Los niveles de estrógenos endógenos se suprimen de forma moderada durante el tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg.

En la actualidad, no se dispone de datos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea (BMD) y el riesgo de fracturas en usuarias del comprimido de Dienogest de 2 mg. La BMD se evaluó en 21

pacientes adultas antes y después de 6 meses de tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg y no hubo reducción de la BMD media. En 29 pacientes tratadas con Acetato de leuprorelina (LA), 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;  $p < 0,0003$ ).

No se observaron cambios significativos de los valores medios de los parámetros estándar de laboratorio (incluida la hematología, el análisis bioquímico de la sangre, las enzimas hepáticas, los lípidos y la HbA1c) durante el tratamiento con el comprimido de Dienogest de 2 mg durante un máximo de 15 meses (n=168).

#### *Seguridad en adolescentes*

La seguridad del comprimido de Dienogest de 2 mg con respecto a la BMD se investigó en un ensayo clínico no controlado durante 12 meses en 111 mujeres adolescentes (de 12 a <18 años) con sospecha o confirmación clínica de endometriosis. El cambio relativo medio en la BMD de la columna lumbar (L2-L4) desde el valor de referencia en las 103 pacientes con medición de la BMD fue de  $-1,2\%$ . En un subconjunto de pacientes con disminución de la BMD, se realizó una medición de seguimiento 6 meses después del final del tratamiento y mostró un aumento de la BMD al  $-0,6\%$ .

#### *Seguridad a largo plazo*

Se realizó un estudio de vigilancia activa observacional a largo plazo posterior a la aprobación para investigar la incidencia de la primera aparición o el empeoramiento de la depresión clínicamente pertinente y la aparición de anemia. Un total de 27.840 mujeres con una terapia hormonal recién recetada para la endometriosis se reclutaron en el estudio y se les dio seguimiento hasta por 7 años. Un total de 3023 mujeres comenzaron con una prescripción de Dienogest 2 mg y 3371 pacientes comenzaron con otros medicamentos aprobados para la endometriosis. El cociente de riesgo general ajustado para nuevas apariciones de anemia al comparar las pacientes con Dienogest con las pacientes con otros medicamentos aprobados para la endometriosis fue de 1,1 (IC del 95%: 0,4 - 2,6). El cociente de riesgo ajustado para el riesgo de depresión al comparar Dienogest y otros medicamentos para la endometriosis aprobados 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

Dienogest administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y casi por completo. Las concentraciones séricas máximas de 47 ng/ml se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas después de una sola ingesta. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. La farmacocinética de Dienogest es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis de 1 a 8 mg.

### Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no a la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticoesteroides (CBG). El 10% de la concentración sérica total del medicamento está presente como esteroide libre, el 90% se une de manera específica a la albúmina.

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

### Biotransformación

Dienogest se metaboliza en su totalidad por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides, con la formación de metabolitos endocrinológicamente inactivos en su mayoría. Con base en estudios *in vitro* e *in vivo*, CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo de Dienogest. Los metabolitos se excretan de forma muy rápida, de modo que Dienogest sin cambios es la fracción dominante en el plasma.

La tasa de depuración metabólica del Cl/F sérico es de 64 ml/min.

### Eliminación

Los niveles séricos de Dienogest disminuyen en dos fases. La fase de disposición terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 9 a 10 horas. Dienogest se elimina en forma de metabolitos que se excretan en una proporción de orina a heces de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La semivida de la excreción de metabolitos urinarios es de 14 horas. Después de la administración oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina en 6 días, la mayor parte de esta cantidad se excreta en las primeras 24 h, principalmente con la orina.

#### Condiciones en situación de equilibrio

Los niveles de SHBG no influyen en la farmacocinética de Dienogest. Después de la ingesta diaria, los niveles séricos del medicamento aumentan aproximadamente 1,24 veces y alcanzan condiciones de situación de equilibrio después de 4 días de tratamiento. La farmacocinética de Dienogest después de la administración repetida del comprimido de Dienogest de 2 mg se puede predecir a partir de la farmacocinética de la dosis única.

#### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

El comprimido de Dienogest de 2 mg no se estudió de forma específica en sujetos con insuficiencia renal. El comprimido de Dienogest de 2 mg no se estudió en sujetos con insuficiencia hepática.

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Monohidrato de lactosa  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Celulosa microcristalina  
Povidona K-25  
Crospovidona (tipo A)  
Talco  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3 Vida útil**

60 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.  
No almacenar por encima de los 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de Minosta de 2 mg de 28 (2 × 14), 84 (6 × 14) se envasan en blísteres verdes de PVC duro//Al en una caja de cartón plegado.  
Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales para la eliminación**

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Ecuador S.A.  
Quito – Ecuador

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Se debe completar a nivel nacional]>

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

<Fecha de la primera autorización: {DD mes AAAA}>

## **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

18/10/2021