



## Ministerio de Salud

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0 1 5 6**

BUENOS AIRES, 08 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010533-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



DISPOSICIÓN N° 0156

**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A. N. M. A. T.*

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la Inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A. N. M. A. T.*

DISPOSICIÓN N° **0 1 5 6**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ENDOTONAL y nombre/s genérico/s DIENOGEST, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



DISPOSICIÓN N° **0156**

**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010533-11-8

DISPOSICIÓN N°: **0156**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A. N. M. A. T.*

### ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0 1 5 6**

Nombre comercial: ENDOTONAL

Nombre/s genérico/s: DIENOGEST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES – CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDOTONAL 1.

Clasificación ATC: G03D.

Indicación/es autorizada/s: Manejo de endometriosis luego de establecido su diagnóstico de certeza.

Concentración/es: 1.00 mg DE DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



0156

## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A. N. M. A. T.*

Genérico/s: DIENOGEST 1.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.33 mg, LACTOSA 55.73 mg,  
POVIDONA 1.73 mg, TALCO 1.32 mg, ALMIDON DE MAIZ 9.89 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30  
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDOTONAL 2.

Clasificación ATC: G03D.

Indicación/es autorizada/s: manejo de endometriosis luego de establecido su  
diagnóstico de certeza.

Concentración/es: 2.00 mg DE DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIENOGEST 2.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.66 mg, LACTOSA 111.47 mg,



## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

POVIDONA 3.46 mg, TALCO 2.64 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.78 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30  
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **0 1 5 6**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

### ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0 1 5 6**

*W. Orsinger*

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





0 1 5 6

**PROYECTO DE RÓTULO****Endotonal 1****Dienogest****Comprimidos**

Industria Argentina

**EXPENDIO BAJO RECETA****CONTENIDO: 14 Comprimidos****FÓRMULA**

Cada Comprimido contiene:

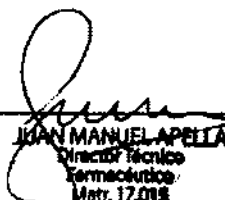
Dienogest .....	1,00 mg
Excipientes:	
Lactosa .....	55,73 mg
Almidón de Maíz .....	9,89 mg
Povidona .....	1,73 mg
Estearato de Magnesio .....	0,33 mg
Talco .....	1,32 mg

**Posología: según prescripción médica.****Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

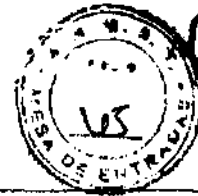
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina



**JUAN MANUEL APELLA**  
Director Técnico  
Farmacéutico  
Nro. 17.018



0156

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella, Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**Nota:** Los envases conteniendo 28 y 30 Comprimidos llevarán el mismo texto.

**JUAN MANUEL APELLA**  
Director Técnico  
Farmacéutico  
Matr. 17.015

**PROYECTO DE RÓTULO****Endotonal 2****Dienogest****Comprimidos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**CONTENIDO: 14 Comprimidos****FÓRMULA**

Cada Comprimido contiene:

Dienogest .....	2,00 mg
Excipientes:	
Lactosa .....	111,47 mg
Almidón de Maíz .....	19,78 mg
Povidona .....	3,46 mg
Estearato de Magnesio .....	0,66 mg
Talco .....	2,64 mg

**Posología:** según prescripción médica.**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



156

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**Nota:** Los envases conteniendo 28 y 30 Comprimidos llevarán el mismo texto.

**JUAN MANUEL APELLA**  
Director Técnico  
Farmacéutico  
Metr. 17.015



156

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Endotonal 1**

**Dienogest 1 mg**

**Comprimidos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada Comprimido contiene:

Dienogest .....	1,00 mg
Excipientes:	
Lactosa .....	55,73 mg
Amidón de Maíz .....	9,89 mg
Povidona.....	1,73 mg
Estearato de Magnesio .....	0,33 mg
Talco .....	1,32 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Progestágeno. Código ATC G03D.

**INDICACIONES**

Manejo de la endometriosis luego de establecido su diagnóstico de certeza.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

Dienogest es un derivado de nortestosterona, que posee actividad antiandrógena que equivale a aproximadamente un tercio de la de acetato de ciproterona. Dienogest se une al receptor de progesterona en el útero humano con sólo 10 % de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su poca afinidad con el receptor de progesterona, Dienogest tiene un fuerte efecto progestágeno *in vivo*. Dienogest *in vivo* no tiene propiedades androgénicas, mineralocorticoideas o glucocorticoideas significativas.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
PABLO ECHEVERRÍA  
FARMACÉUTICA  
S.R.L. 11742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADIMAN, B.A.T.  
CORRIENTES, P.B.A.  
FARMACIA BAGÓ  
S.R.L. 11742

En la endometriosis, Dienogest actúa reduciendo la producción endógena de estradiol y suprime así sus efectos tróficos, tanto en el endometrio eutrófico, como en el ectópico. La administración continua de Dienogest produce un estado endócrino hipoestrogénico, hipergestagénico que al principio genera una decidualización del tejido endometrial y luego una atrofia de las lesiones endometriósicas.

#### **Eficacia clínica**

La superioridad de Dienogest respecto del placebo se demostró en un estudio de 3 meses realizado en 198 pacientes con endometriosis. Los dolores pélvicos producidos por la endometriosis se midieron en una escala análoga visual (0-100 mm). Después de un tratamiento de 3 meses con Dienogest se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo ( $\Delta = 12,3$  mm; IC 95 %: 6,4-18,1;  $p < 0,0001$ ) y una reducción clínicamente significativa del dolor respecto del inicio del tratamiento (reducción media =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

Después de un tratamiento de 3 meses se logró en el 37,3 % de las pacientes tratadas con Dienogest una disminución de al menos 50 % del dolor pélvico producido por la endometriosis sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante (placebo: 19,8 %). Una reducción de alrededor de 75 % o más del dolor pélvico a causa de la endometriosis sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante, se logró en 18,6 % de las pacientes tratadas con Dienogest (placebo: 7,3 %).

La continuación en forma de estudio abierto permitió determinar que se produjo una mejoría continua de los dolores pélvicos producidos por la endometriosis durante un período de tratamiento de hasta 15 meses.

Los resultados del estudio controlado con placebo fueron respaldados mediante los obtenidos a partir de 252 mujeres con endometriosis en un estudio de 6 meses, controlado con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como comparador activo.

En tres estudios con un total de 252 pacientes, a las que se administró una dosis diaria de 2 mg de Dienogest, se observó al cabo de 6 meses de tratamiento una involución notoria de las lesiones del endometrio.

En un estudio reducido (n=8 por grupo de dosis) la dosis diaria de 1 mg de Dienogest produjo un estado anovulatorio después de un mes de tratamiento. La acción anticonceptiva de Dienogest no fue verificada en estudios más grandes.

#### **Seguridad clínica**

Durante el tratamiento con Dienogest se produjo una supresión moderada de los niveles de estrógenos endógenos. Por el momento no se dispone de datos de períodos prolongados de administración de Dienogest en lo que respecta a la densidad ósea y el riesgo de fracturas. En 21 pacientes se estudió la densidad ósea antes y después de un tratamiento con Dienogest durante 6 meses. No se determinó una reducción de la densidad ósea media. En 29 mujeres tratadas con acetato de leuprorelina (AL) se midió al cabo del mismo período de tratamiento una reducción promedio de 4,04 %  $\pm$  4,84 ( $\Delta$  entre los grupos = 4,29 %; IC 95 %: 1,93-6,66; p<0,0003).

Durante un tratamiento de hasta 15 meses con Dienogest (n=168) no se observaron modificaciones significativas de los valores medios de los parámetros habituales de laboratorio (incluyendo hematología, química hematológica, enzimas hepáticas, lípidos y HbA1C).

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

Tras su administración oral, el Dienogest se absorbe rápido y casi por completo. Tras una administración única se alcanzan niveles séricos máximos de 47 ng/ml aproximadamente 1,5 horas después de la toma de un comprimido de Dienogest. La biodisponibilidad es de aproximadamente 91 %. La farmacocinética de Dienogest es proporcional a la dosis en el rango de 1 a 8 mg.

##### **Distribución**

Dienogest se une a la albúmina sérica y no lo hace a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). Un 10 % de la concentración total de fármaco en suero se encuentran como esteroide libre, el 90 % restante está unida de manera no específica a la albúmina.

##### **Metabolismo**

Dienogest es metabolizado en su totalidad por las vías conocidas del metabolismo esteroide, donde se forman de manera preponderante metabolitos inactivos

endocrinológicamente. Sobre la base de estudios *in vivo* e *in vitro*, la CYP3A4 es la enzima principal en el metabolismo de Dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, de modo que en el plasma se encuentra sobre todo Dienogest en estado inalterado. La velocidad de aclaramiento metabólico del suero es de 64 ml/min.

#### ***Eliminación***

Los niveles de Dienogest en suero decaen en dos fases. La vida media ( $t_{1/2}$ ) terminal es de aproximadamente 9-10 horas. Después de la administración oral de 0,1 mg/kg, los metabolitos de Dienogest son excretados por la orina y las heces en una relación de alrededor de 3:1. La  $t_{1/2}$  de los metabolitos excretados por vía renal es de 14 horas. Aproximadamente 86 % de las dosis administradas por vía oral se excretaron al cabo de 6 días, preponderantemente por orina dentro de las primeras 24 horas.

#### ***Condiciones del estado de equilibrio***

La farmacocinética de Dienogest no es afectada por los niveles de SHBG. Después de la administración oral diaria, los niveles de Dienogest en suero, luego de alcanzar el estado de equilibrio al cabo de 4 días de tratamiento, aumentaron aproximadamente 1,24 veces. La farmacocinética de Dienogest durante su administración repetida es similar a la farmacocinética después de una dosis única.

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal***

Dienogest no se estudió en pacientes con deterioro de la función renal.

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia hepática***

Dienogest no se estudió en pacientes con trastornos de la función hepática.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ingerir un comprimido de **Endotonal 1** cada 12 horas sin interrupciones, en lo posible siempre a la misma hora, con la cantidad necesaria de líquido.

La toma puede realizarse con o sin ingestión de alimentos.

El tratamiento es continuo, independientemente de la presencia de hemorragias vaginales. Al finalizar un envase, se continúa de inmediato con el siguiente envase sin interrupción.

A la fecha no se dispone de experiencia en tratamientos con Dienogest durante más de 15 meses en pacientes con diagnóstico de certeza de endometriosis.



La toma de los comprimidos puede comenzar en cualquier día del ciclo menstrual.

Antes de comenzar el tratamiento con Dienogest se debe discontinuar la anticoncepción hormonal. Si se desea un efecto anticonceptivo se debe optar por un método no hormonal (por ej., mediante un método de barrera).

**Forma de proceder en caso de olvido de una dosis del medicamento**

El efecto de Dienogest es menor en caso de saltar una toma o presentar vómitos y/o diarrea (si se producen en las primeras 3 a 4 horas después de la toma del comprimido). Cuando se produjo el olvido de uno o varios comprimidos, la paciente debe ingerir un solo comprimido lo más rápido posible y luego continuar al día siguiente con la toma en el horario acostumbrado. Un comprimido que no fue absorbido debido a vómitos o diarrea, debe ser sustituido con un comprimido adicional.

**Uso en ancianas**

No existen indicaciones relevantes para el uso de Dienogest en pacientes ancianas.

**Uso en niños**

Dienogest no debe ser usado en niñas antes de producirse la menstruación.

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**

Dienogest está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas graves actuales o anteriores.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal**

No se dispone de datos que sugieran efectuar una adecuación de la dosis de Dienogest en pacientes con trastornos del funcionamiento renal.

**CONTRAINDICACIONES**

En caso de existir una de las siguientes enfermedades, que en parte se extrapolaron de la información disponible de otros progestágenos, no se debe usar Dienogest. Si se produce una de estas enfermedades durante la administración de Dienogest, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

- Enfermedades tromboembólicas venosas activas.
- Enfermedades arteriales o cardiovasculares anteriores o activas (por ej., infarto del miocardio, enfermedades cardíacas isquémicas o accidente cerebrovascular (ACV)).
- Diabetes *mellitus* con daño vascular.

- Afecciones hepáticas graves activas o anteriores, en tanto no se hayan normalizado los valores de laboratorio en el hepatograma.
- Tumores hepáticos (benignos o malignos) activos o anteriores.
- Tumores malignos conocidos o sospechados, relacionados con hormonas sexuales.
- Hemorragias vaginales de origen no esclarecido.
- Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los demás componentes.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Dado que Dienogest pertenece a los mono-preparados con progestágeno, puede partirse de la base que las advertencias y precauciones especiales para el uso de mono-preparados de progestágeno también rigen para el uso de Dienogest, aunque no todas las advertencias y precauciones especiales se basan en observaciones correspondientes durante estudios clínicos realizados con Dienogest.

En caso de existir o empeorar una de las afecciones / factores de riesgo indicados a continuación, se debe realizar un análisis individual de riesgo-beneficio antes de comenzar o continuar con la toma de Dienogest.

#### **Hemorragias uterinas graves**

Durante el uso de Dienogest pueden intensificarse las hemorragias uterinas, por ejemplo, en pacientes que padecen leiomiomas uterinos. Cuando las hemorragias son intensas o de mayor duración, pueden provocar anemia, que en algunos casos puede ser grave. Cuando se produce una anemia se debería evaluar la discontinuación del uso de Dienogest.

#### **Modificaciones del patrón de hemorragias**

En la mayoría de las pacientes se produjeron modificaciones en el patrón de hemorragias durante el tratamiento con Dienogest.

#### **Afecciones del sistema circulatorio**

De los estudios epidemiológicos resultaron pocos indicios de que exista una relación entre el uso de los mono-preparados que contienen progestágeno y un mayor riesgo de infartos del miocardio o tromboembolias cerebrales. El riesgo de sucesos cardiovasculares y cerebrales más bien está relacionado con la edad avanzada, la presión arterial elevada y el hábito de fumar. En las pacientes con presión arterial elevada, puede

ser levemente mayor el riesgo de un ACV durante la administración de mono-preparados de progestágeno.

Algunos estudios han demostrado un leve aumento -aunque carezca de significancia estadística- del riesgo de tromboembolias venosas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), en relación con la administración de mono-preparados que contienen progestágenos. Los factores de riesgo reconocidos en general de tromboembolias venosas (TEV) constituyen una anamnesis positiva personal o familiar (un hermano o uno de los padres con TEV a una edad relativamente temprana), la edad, el sobrepeso, inmovilización prolongada, intervenciones quirúrgicas importantes o traumatismos extensos. En los casos de inmovilizaciones prolongadas se aconseja discontinuar el uso de Dienogest (en el caso de una intervención quirúrgica planificada, al menos 4 semanas antes) y no retomar la administración antes de 2 semanas después de la movilización completa.

Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de tromboembolias durante el puerperio.

La toma se debe interrumpir de inmediato cuando se observan síntomas o existe la sospecha de un suceso trombótico arterial o venoso.

#### **Enfermedades tumorales**

De un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos resultó un riesgo relativo (RR) de cáncer de mama de 1,24 en mujeres que están usando anticonceptivos orales (AO), principalmente preparados de estrógenos y progestágenos. Este riesgo adicional se reduce lentamente al cabo de 10 años de discontinuar el uso de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama se presenta con poca frecuencia en mujeres menores de 40 años, la cantidad de casos adicionales diagnosticados de cáncer de mama en pacientes que usan AOC o en aquellas que lo usaron anteriormente, es reducida en relación con el riesgo total de padecer de cáncer de mama. El riesgo que se diagnostique cáncer de mama en pacientes que toman mono-preparados de progestágeno posiblemente se ubica en el mismo rango que el riesgo relacionado con los AOC. Las indicaciones en el caso de los mono-preparados de progestágeno se basan en poblaciones de pacientes mucho más reducidas y por ello son de menor valor informativo que las poblaciones para AOC. No se demostró ninguna relación causal con estos estudios. El patrón de riesgo mayor observado puede deberse a un diagnóstico

temprano del cáncer de mama en pacientes que toman AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. El cáncer de mama que se diagnostica en pacientes que usan AO, parece estar más avanzado clínicamente que el cáncer en mujeres que nunca han usado AO.

En casos aislados se observaron tumores hepáticos benignos y, en una cantidad menor aún de casos, tumores hepáticos malignos en pacientes bajo administración de principios activos hormonales como el Dienogest. En casos aislados estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Cuando se presentan síntomas intensos del abdomen superior, un aumento de tamaño del hígado o indicios de una hemorragia intraabdominal en mujeres que toman Dienogest, se debería considerar la existencia de un tumor hepático al realizar un diagnóstico diferencial.

#### **Osteoporosis**

En pacientes con mayor riesgo de osteoporosis se deberá realizar un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio previo al tratamiento con Dienogest, dado que Dienogest provoca una baja moderada de los niveles de estrógenos endógenos.

#### **Otras enfermedades**

Se debería realizar una cuidadosa supervisión a las pacientes que sufren de depresión e interrumpir el uso del medicamento si empeora la misma.

Dienogest en general no parece afectar la presión arterial en pacientes de presión normal; sin embargo, si durante el uso de Dienogest se produce una hipertensión constante, clínicamente significativa, es aconsejable discontinuar el uso de Dienogest y tratar la hipertensión.

Una recidiva de una ictericia colestásica y/o prurito que se produjo por primera vez durante un embarazo o durante un uso anterior de esteroides sexuales, requiere interrumpir la administración de Dienogest.

Dienogest puede tener alguna influencia sobre la insulinoresistencia periférica y la intolerancia de glucosa. Las pacientes diabéticas, en especial aquellas que presentaron diabetes gestacional, deberían ser supervisadas cuidadosamente durante el uso de Dienogest.

En ocasiones se pueden producir cloasmas, en especial en mujeres con cloasma gravídico en la anamnesis. Las pacientes con tendencia a padecer de cloasmas, por lo tanto, no se deberían exponer al sol o a la luz ultravioleta durante el uso de Dienogest.

En pacientes que toman mono-preparados de progestágeno y utilizan estos preparados para la anticoncepción, son más frecuentes los embarazos ectópicos que en las pacientes que usan anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, sólo se debería administrar Dienogest después de un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio a pacientes que presentaron embarazos extrauterinos o bien si una función tubaria limitada es identificada en la anamnesis.

Durante el uso de Dienogest se pueden producir folículos ováricos persistentes. La mayor parte de estos folículos son asintomáticos aunque en algunos casos también pueden producir dolores en el hipogastrio.

#### **Lactosa**

Los comprimidos de Dienogest contienen lactosa. Las pacientes que padecen la infrecuente intolerancia congénita de galactosa o la malabsorción de glucosa-galactosa y cumplen una dieta sin ingestión de lactosa, deberían tener en cuenta la cantidad contenida en Dienogest.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones**

##### ***Influencia de otros medicamentos sobre Dienogest***

##### ***Diferentes inductores o inhibidores enzimáticos***

Los progestágenos incluyendo Dienogest son metabolizados principalmente por el sistema de citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en la mucosa intestinal y el hígado. Los inductores o inhibidores de CYP3A4 por lo tanto pueden influenciar el metabolismo de los progestágenos.

Un mayor *clearance* de las hormonas sexuales debido a la inducción enzimática puede reducir la acción terapéutica de Dienogest y producir reacciones adversas, como por ej. un patrón diferente de hemorragias uterinas.

Un menor *clearance* de hormonas sexuales a causa de una inhibición enzimática puede aumentar la exposición a Dienogest y, en consecuencia, generar efectos adversos.

### *Inductores enzimáticos*

Las interacciones pueden producirse con principios activos (por ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, neviraparina y productos con hipérico (*Hypericum perforatum*)) que inducen enzimas microsómicas (por ej. enzimas citocromo-P450), lo que puede resultar en un mayor *clearance* de las hormonas sexuales.

La inducción enzimática máxima por lo general no se observa antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse por al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

El efecto de la rifampicina como inductor CYP3A4 se estudió en mujeres sanas postmenopáusicas. La administración simultánea de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol / Dienogest produjo un descenso significativo de las concentraciones en estado de equilibrio y de las exposiciones sistémicas de Dienogest y estradiol. Las exposiciones sistémicas de Dienogest y estradiol medidas en el estado de equilibrio como Area Bajo la Curva (ABC) habían decaído en 83 % o bien 44 %.

### *Inhibidores enzimáticos*

Los inhibidores de las enzimas CYP3A4 como los antimicóticos azólicos (porej., ketoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (por ej., eritromicina, claritromicina y roxitromicina), diltiazem, inhibidores de proteasa (por ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivos (por ej., nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y el jugo de pomelo pueden incrementar los niveles plasmáticos de progestágeno y generar efectos adversos.

En un estudio clínico para estudiar el efecto de inhibidores CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) sobre la combinación de valerato de estradiol / Dienogest se observó un aumento del nivel plasmático de Dienogest en estado de equilibrio. La administración concomitante de ketoconazol produjo un 62 % de aumento del ABC (0-24h) de Dienogest en el estado de equilibrio.

No se conoce la importancia clínica de esta interacción.

### **Interacción con productos alimenticios**

La biodisponibilidad de Dienogest no resultó afectada por la ingesta de alimentos, incluyendo las grasas.

**Interacciones con pruebas de laboratorio**

La administración de progestágenos puede alterar los resultados de determinados ensayos de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (por ej. de la globulina de unión a corticosteroides y las fracciones de lípidos / lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de hidratos de carbono y los parámetros de coagulación y fibrinólisis.

En general estas variaciones se mantienen dentro de los rangos normales de referencia.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Sobre la base de los estudios convencionales realizados respecto de la toxicidad en el uso prolongado, la toxicidad reproductiva, la genotoxicidad y el potencial carcinogénico, los datos preclínicos no permiten observar riesgos especiales para los humanos. Pero se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden fomentar el crecimiento de determinados tejidos y tumores relacionados con el estímulo hormonal.

**Embarazo y lactancia*****Embarazo***

Hasta ahora sólo se dispone de experiencia muy limitada respecto de la administración de Dienogest a embarazadas.

En los estudios de ensayos con animales no se observaron indicios de efectos nocivos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva.

Dienogest no debe ser administrado a pacientes embarazadas, dado que durante un embarazo no es necesario realizar un tratamiento de una endometriosis.

***Lactancia***

Dienogest no está indicado durante la lactancia.

Se desconoce si Dienogest pasa a la leche materna en el humano. Los datos disponibles de estudios en animales demostraron que se produce el paso de Dienogest a la leche materna.

Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o si se prescinde del tratamiento con Dienogest. En la evaluación se debe tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño como también el beneficio del tratamiento para la madre.

**Fertilidad**

De acuerdo con los datos disponibles, en la mayoría de las pacientes se produce la inhibición de la ovulación durante el tratamiento con Dienogest. A pesar de ello, Dienogest no es un anticonceptivo. Si se desea la anticoncepción, se debe optar por un método no hormonal.

De acuerdo con los datos disponibles, el ciclo menstrual se normaliza dentro de los dos meses de discontinuar el uso de Dienogest.

**Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias**

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria en las pacientes que toman medicamentos que contengan Dienogest.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos adversos son más frecuentes durante los primeros meses del tratamiento con Dienogest. Pueden producirse trastornos como hemorragia por disrupción o manchado o amenorrea. Los efectos adversos más frecuentes informados durante el tratamiento con Dienogest son cefaleas (9,0 %), dolores en las mamas (5,4 %), estado de ánimo depresivo (5,1 %) y acné (5,1 %). Además en la mayoría de las pacientes tratadas con Dienogest se produce una modificación del patrón de hemorragias menstruales. Mediante los registros llevados por las pacientes se estudiaron sistemáticamente los patrones de hemorragias menstruales y se analizaron aplicando el método de período referencial de 90 días recomendado por la OMS. Durante los primeros 90 días del tratamiento con Dienogest se observaron los siguientes patrones de hemorragia: amenorrea (1,7 %), hemorragias poco frecuentes (27,2 %), hemorragias frecuentes (13,4 %), hemorragias irregulares (35,2 %), hemorragias más prolongadas (38,3 %), hemorragias normales, es decir, ninguna de las categorías indicadas (19,7 %). En el cuarto período referencial se observaron los siguientes patrones de hemorragias: amenorrea (28,2 %), hemorragias poco frecuentes (24,2 %), hemorragias frecuentes (2,7 %), hemorragias irregulares (21,5 %), hemorragias más prolongadas (4,0 %), hemorragias normales, es decir, ninguna de las categorías indicadas (22,8 %). Las pacientes bajo tratamiento sólo en casos poco frecuentes se refirieron a las alteraciones del patrón de hemorragias menstruales como un suceso no deseado.



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

Clase de sistema de órganos	Frecuente	Ocasional
Sangre y sistema linfático		Anemia
Metabólicas y nutricionales	Aumento de peso corporal	Pérdida de peso, incremento del apetito
Psiquiátricas	Estado de ánimo depresivo, trastornos del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, cambios de humor	Miedo, depresión, oscilaciones del estado de ánimo
Sistema nervioso	Cefaleas, migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, trastornos de atención
Oculares		Sequedad ocular
Oído y laberinto		<i>Tinnitus</i>
Cardiovasculares		Trastornos no específicos del sistema circulatorio, palpitaciones hipotensión
Respiratorias		Disnea
Gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, meteorismo, inflamación del abdomen, vómitos	Diarrea, constipación, trastornos abdominales, inflamación gastrointestinal, gingivitis
Piel y tejido subcutáneo	Acné, alopecia	Piel seca, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, oniclasia, caspa, dermatitis, crecimiento anormal del pelo, trastorno de fotosensibilidad de la pigmentación

<b>Musculoesqueléticas</b>	Dolores de espalda	Dolores óseos, espasmos musculares, dolor en las extremidades, pesadez en las extremidades
<b>Renales y de las vías urinarias</b>		Infección de las vías urinarias
<b>Órganos sexuales y glándula mamaria</b>	Dolores mamaros, quistes ováricos, calores, hemorragias vaginales / uterinas incluyendo hemorragias de manchado	Candidiasis vaginal, sequedad vulvo-vaginal, flujo genital, dolores de la pelvis, vulvo-vaginitis atrófica, alteraciones del tejido mamario, enfermedad fibro-quística mamaria, induración de las mamas
<b>Generales</b>	Estado asténico, irritabilidad	Edemas

La frecuencia de las reacciones adversas conforme a las clases de MedDRA durante el tratamiento con Dienogest se resume en la Tabla 1. En los distintos grupos de frecuencias de las reacciones adversas se las indican en orden decreciente. Las frecuencias se definen como "frecuente" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y "ocasional" ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias se basan en datos reunidos de cuatro estudios clínicos realizados en un total de 332 pacientes mujeres (100 %).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los estudios realizados respecto de la toxicidad aguda de Dienogest no revelan indicios de un riesgo agudo de efectos adversos en el caso de una toma accidental de una dosis mucho mayor que la dosis diaria terapéutica. No existe un antídoto específico. La toma diaria de 20-30 mg de Dienogest (una dosis 10 a 15 veces más alta que la indicada para Dienogest) durante 24 semanas tuvo una muy buena tolerancia.



8156

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 14, 28 y 30 Comprimidos color blanco o casi blanco.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ENDOTONAL 1 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.:

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



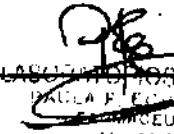
Ética al servicio de la salud

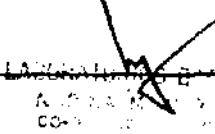
#### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.732

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.732

**PROYECTO DE PROSPECTO****Endotonal 2****Dienogest 2 mg****Comprimidos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

**FÓRMULA**

Cada Comprimido contiene:

Dienogest.....	2,00 mg
Excipientes	
Lactosa .....	111,47 mg
Almidón de Maíz .....	19,78 mg
Povidona.....	3,46 mg
Estearato de Magnesio .....	0,66 mg
Talco .....	2,64 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Progestágeno. Código ATC G03D.

**INDICACIONES**

Manejo de la endometriosis luego de establecido su diagnóstico de certeza.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

Dienogest es un derivado de nortestosterona, que posee actividad antiandrogénica que equivale a aproximadamente un tercio de la de acetato de ciproterona. Dienogest se une al receptor de progesterona en el útero humano con sólo 10 % de la afinidad relativa de la progesterona. A pesar de su poca afinidad con el receptor de progesterona, Dienogest tiene un fuerte efecto progestágeno *in vivo*. Dienogest *in vivo* no tiene propiedades androgénicas, mineralocorticoideas o glucocorticoideas significativas.

En la endometriosis, Dienogest actúa reduciendo la producción endógena de estradiol y suprime así sus efectos tróficos, tanto en el endometrio eutrófico, como en el ectópico. La administración continua de Dienogest produce un estado endócrino hipoestrogénico, hipergestagénico que al principio genera una decidualización del tejido endometrial y luego una atrofia de las lesiones endometriósicas.

#### **Eficacia clínica**

La superioridad de Dienogest respecto del placebo se demostró en un estudio de 3 meses realizado en 198 pacientes con endometriosis. Los dolores pélvicos producidos por la endometriosis se midieron en una escala análoga visual (0-100 mm). Después de un tratamiento de 3 meses con Dienogest se demostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo ( $\Delta = 12,3$  mm; IC 95 %: 6,4-18,1;  $p < 0,0001$ ) y una reducción clínicamente significativa del dolor respecto del inicio del tratamiento (reducción media =  $27,4$  mm  $\pm$  22,9).

Después de un tratamiento de 3 meses se logró en el 37,3 % de las pacientes tratadas con Dienogest una disminución de al menos 50 % del dolor pélvico producido por la endometriosis sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante (placebo: 19,8 %). Una reducción de alrededor de 75 % o más del dolor pélvico a causa de la endometriosis sin aumento relevante de la medicación analgésica concomitante, se logró en 18,6 % de las pacientes tratadas con Dienogest (placebo: 7,3 %).

La continuación en forma de estudio abierto permitió determinar que se produjo una mejoría continua de los dolores pélvicos producidos por la endometriosis durante un periodo de tratamiento de hasta 15 meses.

Los resultados del estudio controlado con placebo fueron respaldados mediante los obtenidos a partir de 252 mujeres con endometriosis en un estudio de 6 meses, controlado con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como comparador activo.

En tres estudios con un total de 252 pacientes, a las que se administró una dosis diaria de 2 mg de Dienogest, se observó al cabo de 6 meses de tratamiento una involución notoria de las lesiones del endometrio.

En un estudio reducido (n=8 por grupo de dosis) la dosis diaria de 1 mg de Dienogest produjo un estado anovulatorio después de un mes de tratamiento. La acción anticonceptiva de Dienogest no fue verificada en estudios más grandes.

#### **Seguridad clínica**

Durante el tratamiento con Dienogest se produjo una supresión moderada de los niveles de estrógenos endógenos. Por el momento no se dispone de datos de períodos prolongados de administración de Dienogest en lo que respecta a la densidad ósea y el riesgo de fracturas. En 21 pacientes se estudió la densidad ósea antes y después de un tratamiento con Dienogest durante 6 meses. No se determinó una reducción de la densidad ósea media. En 29 mujeres tratadas con acetato de leuprorelina (AL) se midió al cabo del mismo período de tratamiento una reducción promedio de 4,04 %  $\pm$  4,84 ( $\Delta$  entre los grupos = 4,29 %; IC 95 %: 1,93-6,66;  $p < 0,0003$ ).

Durante un tratamiento de hasta 15 meses con Dienogest (n=168) no se observaron modificaciones significativas de los valores medios de los parámetros habituales de laboratorio (incluyendo hematología, química hematológica, enzimas hepáticas, lípidos y HbA1C).

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

Tras su administración oral, el Dienogest se absorbe rápido y casi por completo. Tras una administración única se alcanzan niveles séricos máximos de 47 ng/ml aproximadamente 1,5 horas después de la toma de un comprimido de Dienogest. La biodisponibilidad es de aproximadamente 91 %. La farmacocinética de Dienogest es proporcional a la dosis en el rango de 1 a 8 mg.

##### **Distribución**

Dienogest se une a la albúmina sérica y no lo hace a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). Un 10 % de la concentración total de fármaco en suero se encuentran como esteroide libre, el 90 % restante está unida de manera no específica a la albúmina.

##### **Metabolismo**

Dienogest es metabolizado en su totalidad por las vías conocidas del metabolismo esteroide, donde se forman de manera preponderante metabolitos inactivos

endocrinológicamente. Sobre la base de estudios *in vivo* e *in vitro*, la CYP3A4 es la enzima principal en el metabolismo de Dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, de modo que en el plasma se encuentra sobre todo Dienogest en estado inalterado. La velocidad de aclaramiento metabólico del suero es de 64 ml/min.

#### ***Eliminación***

Los niveles de Dienogest en suero decaen en dos fases. La vida media (t<sub>1/2</sub>) terminal es de aproximadamente 9-10 horas. Después de la administración oral de 0,1 mg/kg, los metabolitos de Dienogest son excretados por la orina y las heces en una relación de alrededor de 3:1. La t<sub>1/2</sub> de los metabolitos excretados por vía renal es de 14 horas. Aproximadamente 86 % de las dosis administradas por vía oral se excretaron al cabo de 6 días, preponderantemente por orina dentro de las primeras 24 horas.

#### ***Condiciones del estado de equilibrio***

La farmacocinética de Dienogest no es afectada por los niveles de SHBG. Después de la administración oral diaria, los niveles de Dienogest en suero, luego de alcanzar el estado de equilibrio al cabo de 4 días de tratamiento, aumentaron aproximadamente 1,24 veces. La farmacocinética de Dienogest durante su administración repetida es similar a la farmacocinética después de una dosis única.

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal***

Dienogest no se estudió en pacientes con deterioro de la función renal.

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia hepática***

Dienogest no se estudió en pacientes con trastornos de la función hepática.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ingerir un comprimido de Endotonal 2 por día sin interrupciones, en lo posible siempre a la misma hora, con la cantidad necesaria de líquido.

La toma puede realizarse con o sin ingestión de alimentos.

El tratamiento es continuo, independientemente de la presencia de hemorragias vaginales. Al finalizar un envase, se continúa de inmediato con el siguiente envase sin interrupción.

A la fecha no se dispone de experiencia en tratamientos con Dienogest durante más de 15 meses en pacientes con diagnóstico de certeza de endometriosis.

La toma de los comprimidos puede comenzar en cualquier día del ciclo menstrual. Antes de comenzar el tratamiento con Dienogest se debe discontinuar la anticoncepción hormonal. Si se desea un efecto anticonceptivo se debe optar por un método no hormonal (por ej., mediante un método de barrera).

**Forma de proceder en caso de olvido de una dosis del medicamento**

El efecto de Dienogest es menor en caso de saltar una toma o presentar vómitos y/o diarrea (si se producen en las primeras 3 a 4 horas después de la toma del comprimido). Cuando se produjo el olvido de uno o varios comprimidos, la paciente debe ingerir un solo comprimido lo más rápido posible y luego continuar al día siguiente con la toma en el horario acostumbrado. Un comprimido que no fue absorbido debido a vómitos o diarrea, debe ser sustituido con un comprimido adicional.

**Uso en ancianas**

No existen indicaciones relevantes para el uso de Dienogest en pacientes ancianas.

**Uso en niños**

Dienogest no debe ser usado en niñas antes de producirse la menstruación.

**Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**

Dienogest está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas graves actuales o anteriores.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal**

No se dispone de datos que sugieran efectuar una adecuación de la dosis de Dienogest en pacientes con trastornos del funcionamiento renal.

**CONTRAINDICACIONES**

En caso de existir una de las siguientes enfermedades, que en parte se extrapolaron de la información disponible de otros progestágenos, no se debe usar Dienogest. Si se produce una de estas enfermedades durante la administración de Dienogest, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

- Enfermedades tromboembólicas venosas activas.
- Enfermedades arteriales o cardiovasculares anteriores o activas (por ej., infarto del miocardio, enfermedades cardíacas isquémicas o accidente cerebrovascular (ACV)).
- Diabetes *mellitus* con daño vascular.



- Afecciones hepáticas graves activas o anteriores, en tanto no se hayan normalizado los valores de laboratorio en el hepatograma.
- Tumores hepáticos (benignos o malignos) activos o anteriores.
- Tumores malignos conocidos o sospechados, relacionados con hormonas sexuales.
- Hemorragias vaginales de origen no esclarecido.
- Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los demás componentes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Dado que Dienogest pertenece a los mono-preparados con progestágeno, puede partirse de la base que las advertencias y precauciones especiales para el uso de mono-preparados de progestágeno también rigen para el uso de Dienogest, aunque no todas las advertencias y precauciones especiales se basan en observaciones correspondientes durante estudios clínicos realizados con Dienogest.

En caso de existir o empeorar una de las afecciones / factores de riesgo indicados a continuación, se debe realizar un análisis individual de riesgo-beneficio antes de comenzar o continuar con la toma de Dienogest.

#### **Hemorragias uterinas graves**

Durante el uso de Dienogest pueden intensificarse las hemorragias uterinas, por ejemplo, en pacientes que padecen leiomiomas uterinos. Cuando las hemorragias son intensas o de mayor duración, pueden provocar anemia, que en algunos casos puede ser grave. Cuando se produce una anemia se debería evaluar la discontinuación del uso de Dienogest.

#### **Modificaciones del patrón de hemorragias**

En la mayoría de las pacientes se produjeron modificaciones en el patrón de hemorragias durante el tratamiento con Dienogest.

#### **Afecciones del sistema circulatorio**

De los estudios epidemiológicos resultaron pocos indicios de que exista una relación entre el uso de los mono-preparados que contienen progestágeno y un mayor riesgo de infartos del miocardio o tromboembolias cerebrales. El riesgo de sucesos cardiovasculares y cerebrales más bien está relacionado con la edad avanzada, la presión arterial elevada y el hábito de fumar. En las pacientes con presión arterial elevada, puede

ser levemente mayor el riesgo de un ACV durante la administración de mono-preparados de progestágeno.

Algunos estudios han demostrado un leve aumento -aunque carezca de significancia estadística- del riesgo de tromboembolias venosas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), en relación con la administración de mono-preparados que contienen progestágenos. Los factores de riesgo reconocidos en general de tromboembolias venosas (TEV) constituyen una anamnesis positiva personal o familiar (un hermano o uno de los padres con TEV a una edad relativamente temprana), la edad, el sobrepeso, inmovilización prolongada, intervenciones quirúrgicas importantes o traumatismos extensos. En los casos de inmovilizaciones prolongadas se aconseja discontinuar el uso de Dienogest (en el caso de una intervención quirúrgica planificada, al menos 4 semanas antes) y no retomar la administración antes de 2 semanas después de la movilización completa.

Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de tromboembolias durante el puerperio.

La toma se debe interrumpir de inmediato cuando se observan síntomas o existe la sospecha de un suceso trombótico arterial o venoso.

#### **Enfermedades tumorales**

De un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos resultó un riesgo relativo (RR) de cáncer de mama de 1,24 en mujeres que están usando anticonceptivos orales (AO), principalmente preparados de estrógenos y progestágenos. Este riesgo adicional se reduce lentamente al cabo de 10 años de discontinuar el uso de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama se presenta con poca frecuencia en mujeres menores de 40 años, la cantidad de casos adicionales diagnosticados de cáncer de mama en pacientes que usan AOC o en aquellas que lo usaron anteriormente, es reducida en relación con el riesgo total de padecer de cáncer de mama. El riesgo que se diagnostique cáncer de mama en pacientes que toman mono-preparados de progestágeno posiblemente se ubica en el mismo rango que el riesgo relacionado con los AOC. Las indicaciones en el caso de los mono-preparados de progestágeno se basan en poblaciones de pacientes mucho más reducidas y por ello son de menor valor informativo que las poblaciones para AOC. No se demostró ninguna relación causal con estos estudios. El patrón de riesgo mayor observado puede deberse a un diagnóstico

temprano del cáncer de mama en pacientes que toman AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. El cáncer de mama que se diagnostica en pacientes que usan AO, parece estar más avanzado clínicamente que el cáncer en mujeres que nunca han usado AO.

En casos aislados se observaron tumores hepáticos benignos y, en una cantidad menor aún de casos, tumores hepáticos malignos en pacientes bajo administración de principios activos hormonales como el Dienogest. En casos aislados estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Cuando se presentan síntomas intensos del abdomen superior, un aumento de tamaño del hígado o indicios de una hemorragia intraabdominal en mujeres que toman Dienogest, se debería considerar la existencia de un tumor hepático al realizar un diagnóstico diferencial.

#### **Osteoporosis**

En pacientes con mayor riesgo de osteoporosis se deberá realizar un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio previo al tratamiento con Dienogest, dado que Dienogest provoca una baja moderada de los niveles de estrógenos endógenos.

#### **Otras enfermedades**

Se debería realizar una cuidadosa supervisión a las pacientes que sufren de depresión e interrumpir el uso del medicamento si empeora la misma.

Dienogest en general no parece afectar la presión arterial en pacientes de presión normal; sin embargo, si durante el uso de Dienogest se produce una hipertensión constante, clínicamente significativa, es aconsejable discontinuar el uso de Dienogest y tratar la hipertensión.

Una recidiva de una ictericia colestásica y/o prurito que se produjo por primera vez durante un embarazo o durante un uso anterior de esteroides sexuales, requiere interrumpir la administración de Dienogest.

Dienogest puede tener alguna influencia sobre la insulinoresistencia periférica y la intolerancia de glucosa. Las pacientes diabéticas, en especial aquellas que presentaron diabetes gestacional, deberían ser supervisadas cuidadosamente durante el uso de Dienogest.

En ocasiones se pueden producir cloasmas, en especial en mujeres con cloasma gravídico en la anamnesis. Las pacientes con tendencia a padecer de cloasmas, por lo tanto, no se deberían exponer al sol o a la luz ultravioleta durante el uso de Dienogest.

En pacientes que toman mono-preparados de progestágeno y utilizan estos preparados para la anticoncepción, son más frecuentes los embarazos ectópicos que en las pacientes que usan anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, sólo se debería administrar Dienogest después de un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio a pacientes que presentaron embarazos extrauterinos o bien si una función tubaria limitada es identificada en la anamnesis.

Durante el uso de Dienogest se pueden producir folículos ováricos persistentes. La mayor parte de estos folículos son asintomáticos aunque en algunos casos también pueden producir dolores en el hipogastrio.

#### **Lactosa**

Los comprimidos de Dienogest contienen lactosa. Las pacientes que padecen la infrecuente intolerancia congénita de galactosa o la malabsorción de glucosa-galactosa y cumplen una dieta sin ingestión de lactosa, deberían tener en cuenta la cantidad contenida en Dienogest.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones**

##### ***Influencia de otros medicamentos sobre Dienogest***

##### ***Diferentes inductores o inhibidores enzimáticos***

Los progestágenos incluyendo Dienogest son metabolizados principalmente por el sistema de citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en la mucosa intestinal y el hígado. Los inductores o inhibidores de CYP3A4 por lo tanto pueden influenciar el metabolismo de los progestágenos.

Un mayor *clearance* de las hormonas sexuales debido a la inducción enzimática puede reducir la acción terapéutica de Dienogest y producir reacciones adversas, como por ej. un patrón diferente de hemorragias uterinas.

Un menor *clearance* de hormonas sexuales a causa de una inhibición enzimática puede aumentar la exposición a Dienogest y, en consecuencia, generar efectos adversos.

• *Inductores enzimáticos*

Las interacciones pueden producirse con principios activos (por ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, neviraparina y productos con hipérico (*Hypericum perforatum*)) que inducen enzimas microsómicas (por ej. enzimas citocromo P450), lo que puede resultar en un mayor *clearance* de las hormonas sexuales. La inducción enzimática máxima por lo general no se observa antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse por al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

El efecto de la rifampicina como inductor CYP3A4 se estudió en mujeres sanas postmenopáusicas. La administración simultánea de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol / Dienogest produjo un descenso significativo de las concentraciones en estado de equilibrio y de las exposiciones sistémicas de Dienogest y estradiol. Las exposiciones sistémicas de Dienogest y estradiol medidas en el estado de equilibrio como Area Bajo la Curva (ABC) habían decaído en 83 % o bien 44 %.

• *Inhibidores enzimáticos*

Los inhibidores de las enzimas CYP3A4 como los antimicóticos azólicos (por ej., ketoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (por ej., eritromicina, claritromicina y roxitromicina), diltiazem, inhibidores de proteasa (por ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivos (por ej., nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y el jugo de pomelo pueden incrementar los niveles plasmáticos de progestágeno y generar efectos adversos.

En un estudio clínico para estudiar el efecto de inhibidores CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) sobre la combinación de valerato de estradiol / Dienogest se observó un aumento del nivel plasmático de Dienogest en estado de equilibrio. La administración concomitante de ketoconazol produjo un 62 % de aumento del ABC (0-24h) de Dienogest en el estado de equilibrio.

No se conoce la importancia clínica de esta interacción.

**Interacción con productos alimenticios**

La biodisponibilidad de Dienogest no resultó afectada por la ingesta de alimentos, incluyendo las grasas.

**Interacciones con pruebas de laboratorio**

La administración de progestágenos puede alterar los resultados de determinados ensayos de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (por ej. de la globulina de unión a corticosteroides y las fracciones de lípidos / lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de hidratos de carbono y los parámetros de coagulación y fibrinólisis.

En general estas variaciones se mantienen dentro de los rangos normales de referencia.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Sobre la base de los estudios convencionales realizados respecto de la toxicidad en el uso prolongado, la toxicidad reproductiva, la genotoxicidad y el potencial carcinogénico, los datos preclínicos no permiten observar riesgos especiales para los humanos. Pero se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden fomentar el crecimiento de determinados tejidos y tumores relacionados con el estímulo hormonal.

**Embarazo y lactancia*****Embarazo***

Hasta ahora sólo se dispone de experiencia muy limitada respecto de la administración de Dienogest a embarazadas.

En los estudios de ensayos con animales no se observaron indicios de efectos nocivos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva.

Dienogest no debe ser administrado a pacientes embarazadas, dado que durante un embarazo no es necesario realizar un tratamiento de una endometriosis.

***Lactancia***

Dienogest no está indicado durante la lactancia.

Se desconoce si Dienogest pasa a la leche materna en el humano. Los datos disponibles de estudios en animales demostraron que se produce el paso de Dienogest a la leche materna.

Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o si se prescinde del tratamiento con Dienogest. En la evaluación se debe tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño como también el beneficio del tratamiento para la madre.

**Fertilidad**

De acuerdo con los datos disponibles, en la mayoría de las pacientes se produce la inhibición de la ovulación durante el tratamiento con Dienogest. A pesar de ello, Dienogest no es un anticonceptivo. Si se desea la anticoncepción, se debe optar por un método no hormonal.

De acuerdo con los datos disponibles, el ciclo menstrual se normaliza dentro de los dos meses de discontinuar el uso de Dienogest.

**Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias**

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria en las pacientes que toman medicamentos que contengan Dienogest.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos adversos son más frecuentes durante los primeros meses del tratamiento con Dienogest. Pueden producirse trastornos como hemorragia por disrupción o manchado o amenorrea. Los efectos adversos más frecuentes informados durante el tratamiento con Dienogest son cefaleas (9,0 %), dolores en las mamas (5,4 %), estado de ánimo depresivo (5,1 %) y acné (5,1 %). Además en la mayoría de las pacientes tratadas con Dienogest se produce una modificación del patrón de hemorragias menstruales. Mediante los registros llevados por las pacientes se estudiaron sistemáticamente los patrones de hemorragias menstruales y se analizaron aplicando el método de período referencial de 90 días recomendado por la OMS. Durante los primeros 90 días del tratamiento con Dienogest se observaron los siguientes patrones de hemorragia: amenorrea (1,7 %), hemorragias poco frecuentes (27,2 %), hemorragias frecuentes (13,4 %), hemorragias irregulares (35,2 %), hemorragias más prolongadas (38,3 %), hemorragias normales, es decir, ninguna de las categorías indicadas (19,7 %). En el cuarto período referencial se observaron los siguientes patrones de hemorragias: amenorrea (28,2 %), hemorragias poco frecuentes (24,2 %), hemorragias frecuentes (2,7 %), hemorragias irregulares (21,5 %), hemorragias más prolongadas (4,0 %), hemorragias normales, es decir, ninguna de las categorías indicadas (22,8 %). Las pacientes bajo tratamiento sólo en casos poco frecuentes se refirieron a las alteraciones del patrón de hemorragias menstruales como un suceso no deseado.

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

Clase de sistema de órganos	Frecuente	Ocasional
Sangre y sistema linfático		Anemia
Metabólicas y nutricionales	Aumento de peso corporal	Pérdida de peso, incremento del apetito
Psiquiátricas	Estado de ánimo depresivo, trastornos del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, cambios de humor	Miedo, depresión, oscilaciones del estado de ánimo
Sistema nervioso	Cefaleas, migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, trastornos de atención
Oculares		Sequedad ocular
Oído y laberinto		Tinnitus
Cardiovasculares		Trastornos no específicos del sistema circulatorio, palpitaciones, hipotensión
Respiratorias		Disnea
Gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, meteorismo, inflamación del abdomen, vómitos	Diarrea, constipación, trastornos abdominales, inflamación gastrointestinal, gingivitis
Piel y tejido subcutáneo	Acné, alopecia	Piel seca, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, omiclasia,



		caspa, dermatitis, crecimiento anormal del pelo, trastorno de fotosensibilidad de la pigmentación
<b>Musculoesqueléticas</b>	Dolores de espalda	Dolores óseos, espasmos musculares, dolor en las extremidades, pesadez en las extremidades
<b>Renales y de las vías urinarias</b>		Infección de las vías urinarias
<b>Órganos sexuales y glándula mamaria</b>	Dolores mamarios, quistes ováricos, calores, hemorragias vaginales / uterinas incluyendo hemorragias de manchado	Candidiasis vaginal, sequedad vulvo-vaginal, flujo genital, dolores de la pelvis, vulvo-vaginitis atrófica, alteraciones del tejido mamario, enfermedad fibroquística mamaria, induración de las mamas
<b>Generales</b>	Estado asténico, irritabilidad	Edemas

La frecuencia de las reacciones adversas conforme a las clases de MedDRA durante el tratamiento con Dienogest se resume en la Tabla 1. En los distintos grupos de frecuencias de las reacciones adversas se las indican en orden decreciente. Las frecuencias se definen como "frecuente" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y "ocasional" ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias se

basan en datos reunidos de cuatro estudios clínicos realizados en un total de 332 pacientes mujeres (100 %).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los estudios realizados respecto de la toxicidad aguda de Dienogest no revelan indicios de un riesgo agudo de efectos adversos en el caso de una toma accidental de una dosis mucho mayor que la dosis diaria terapéutica. No existe un antídoto específico. La toma diaria de 20-30 mg de Dienogest (una dosis 10 a 15 veces más alta que la indicada para Dienogest) durante 24 semanas tuvo una muy buena tolerancia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 14, 28 y 30 Comprimidos color blanco o casi blanco.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ENDOTONAL 2 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.




0156

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

  
LABORATORIO BAGÓ S.A.  
PAULA C. REVERRIA  
FARMACÉUTICA  
CALLE 4 NRO. 1429

  
LABORATORIO BAGÓ S.A.  
PAULA C. REVERRIA  
FARMACÉUTICA  
CALLE 4 NRO. 1429



## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A.N.M.A.T.*

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010533-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0156, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ENDOTONAL

Nombre/s genérico/s: DIENOGEST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDOTONAL 1.

Clasificación ATC: G03D.



## **Ministerio de Salud**

*Secretaría de Política y*

*Regulación Sanitaria*

*A. N. M. A. T.*

Indicación/es autorizada/s: Manejo de endometriosis luego de establecido su diagnóstico de certeza.

Concentración/es: 1.00 mg DE DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIENOGEST 1.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.33 mg, LACTOSA 55.73 mg, POVIDONA 1.73 mg, TALCO 1.32 mg, ALMIDON DE MAIZ 9.89 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDOTONAL 2.

Clasificación ATC: G03D.

Indicación/es autorizada/s: manejo de endometriosis luego de establecido su diagnóstico de certeza.

7



## Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

Concentración/es: 2.00 mg DE DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIENOGEST 2.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.66 mg, LACTOSA 111.47 mg,  
POVIDONA 3.46 mg, TALCO 2.64 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.78 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC – PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 30  
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

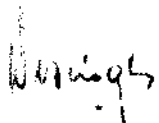
Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **56963**,  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 08 ENE 2013 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**0156**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.