



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 1090**

**BUENOS AIRES, 24 FEB 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007519-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones GADOR 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 un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o Dec. 177/93).

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 artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. Decreto 177/93).

57  
.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*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 los Decretos 1490/92 y 425/10.



# DISPOSICIÓN N° 1090

“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A.T.*

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 DESIRE 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 GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

J  
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 - Extiéndase, 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

*[Firma]*



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
*A.N.M.A.T.*

SALUD 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°:1-0047-0000-007519-11-3

DISPOSICIÓN N°: 1090

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos,  
A.N.M.A. 7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1090**

Nombre comercial: DESIRE.

Nombre/s genérico/s: DIENOGEST.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS  
AIRES (CRAVERI S.A.).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DESIRE.

Clasificación ATC: G03AD.

Indicación/es autorizada/s: MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS LUEGO DE  
ESTABLECIDO EL DIAGNOSTICO DE CERTEZA.

Concentración/es: 2 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIENOGEST 2 MG.

J.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas.*

*Regulación e Institutos.*

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

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 2.4 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.20 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 46.76 MG, POVIDONA K 25 4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 2 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 0.64 MG, OPADRY FX SILVER62 W 28547 1 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO, BLISTER.

Presentación: 14, 28, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (SIENDO ESTAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (SIENDO ESTAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1090**

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos,*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1090**

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



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-007519-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1090, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por GADOR 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: DESIRE.

Nombre/s genérico/s: DIENOGEST.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (CRAVERI S.A.).

Industria: ARGENTINA.

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





"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.  
A.N.M.A.T.*

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DESIRE.

Clasificación ATC: G03AD.

Indicación/es autorizada/s: MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS LUEGO DE ESTABLECIDO EL DIAGNOSTICO DE CERTEZA.

Concentración/es: 2 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIENOGEST 2 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 2.4 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.20 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 46.76 MG, POVIDONA K 25 4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 9.6 MG, ALMIDON DE MAIZ 14.4 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 2 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 0.64 MG, OPADRY FX SILVER62 W 28547 1 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO, BLISTER.

Presentación: 14, 28, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (SIENDO ESTAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (SIENDO ESTAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.T.**

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **56609**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **24 FEB 2012** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1090**

↖

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

**Proyecto de rotulo:**

**D E S I R E**  
**DIENOGEST 2 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**VENTA BAJO RECETA**

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Dienogest micronizado	2,000 mg
Lactosa monohidrato	46,760 mg
Almidón de maíz	14,400 mg
Povidona K25	4,000 mg
Crocaramelosa sódica	2,400 mg
Almidón de maíz parcialm. pregelatiniz.	9,600 mg
Anhidrido silícico coloidal	0,200 mg
Estearato magnesio vegetal	0,640 mg
Opadry Y S-1 7003 Blanco	2,000 mg
Opadry fx Silver 62W28547	1,000 mg

Posología: según prescripción medica

Lote N°

Vencimiento:

Conservar a temperatura no mayor a 30° C

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
 NIÑOS"**

GADOR S. A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel.: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Nota:** igual rótulo llevarán los envases conteniendo 14, 500 y 1000 comprimidos,  
 estos dos últimos de uso hospitalario.

**GADOR S.A.**  
  
**ADELMO F. ABENIAGAR**  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.088

**GADOR S.A.**  
  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9987

1090



Inciso d)

Proyecto de prospecto interior de envase.

**DESIRE®****DIENOGEST 2 mg****Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**COMPOSICION**

Dienogest micronizado	2,000 mg
Lactosa monohidrato	46,760 mg
Almidón de maíz	14,400 mg
Povidona K25	4,000 mg
Croscarmelosa sódica	2,400 mg
Almidón de maíz parcialm. pregelatiniz.	9,600 mg
Anhidrido silicico coloidal	0,200 mg
Estearato magnesio vegetal	0,640 mg
Opadry Y S-1 7003 Blanco	2,000 mg
Opadry fx Silver 62W28547	1,000 mg

**ACCION TERAPEÚTICA**

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos; código ATC: G03D


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

**INDICACIONES**

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

**ACCION FARMACOLOGICA**

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

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 6957



## FARMACOLOGIA CLINICA

### Farmacocinética

#### Absorción

El dienogest, administrado por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente. Se alcanzan concentraciones máximas en plasma de 47 ng/ml, aproximadamente 1,5 horas después de la toma de una dosis única. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. Las propiedades farmacocinéticas del dienogest son proporcionales a la dosis, dentro de unos límites de dosis de 1 a 8 mg.

#### Distribución

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

#### Metabolismo

El dienogest se metaboliza de forma casi completa por las vías conocidas de metabolismo de los esteroides, con la formación de metabolitos endocrinológica y mayormente inactivos. Basándose en estudios *in vitro* e *in vivo*, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del dienogest. Los metabolitos se excretan muy rápidamente, por lo que en el plasma, el dienogest inalterado es la fracción predominante. La tasa de aclaramiento metabólica del plasma es de 64 ml/min.

#### Eliminación

Los niveles séricos de dienogest disminuyen en dos fases. La fase de distribución terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 9 a 10 horas. El dienogest se elimina en forma de metabolitos que a su vez se excretan con un cociente urinario/fecal de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La vida media de eliminación de los metabolitos urinarios es de 14 horas. Después de la administración vía oral, aproximadamente el 86% de la dosis administrada se elimina al cabo de seis días; la mayor parte de esta cantidad se excreta en las primeras 24 horas, en su mayor parte con la orina.

#### Condiciones en estado estacionario

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest. Después de la toma diaria, las concentraciones del fármaco en el suero aumentan aproximadamente 1,24 veces, alcanzándose condiciones en estado estacionario después de cuatro días de tratamiento. Las características farmacocinéticas del dienogest después de la administración repetida pueden predecirse a partir de las características farmacocinéticas de una dosis única.

#### Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

No se ha estudiado Desire® específicamente en los pacientes con insuficiencia renal.  
No se ha estudiado Desire® en los pacientes con insuficiencia hepática.

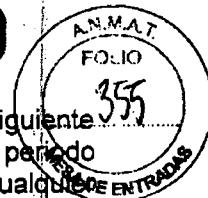
## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

### Administración vía oral

Desire® debe tomarse a razón de un comprimido vía oral diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse de manera

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957



continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al terminarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción. No hay experiencia de tratamiento con Desire® durante un período superior a 15 meses en pacientes con endometriosis. El tratamiento puede iniciarse en cualquier día del ciclo menstrual. Antes de iniciar el tratamiento con Desire® se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. En el caso de requerirse un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

**Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:**

La eficacia de Desire® puede disminuir en caso de olvido en la toma de comprimidos, vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, la paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continuará al día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. Asimismo, si el comprimido no se absorbe debido a vómitos o diarrea, debe reemplazarse por otro comprimido.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

Desire® está contraindicado en las pacientes con enfermedad hepática grave, presente o pasada.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

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

### CONTRAINDICACIONES

Desire® no debe utilizarse en presencia de cualquiera de las condiciones que se indican a continuación, que deriva en parte de la información sobre otros preparados que contienen sólo progestágeno. Si cualquiera de estos cuadros aparece durante el uso de Desire®, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- trastorno tromboembólico venoso activo.
- presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (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 las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- procesos malignos, conocidos o sospechados, dependientes de las hormonas sexuales
- hemorragia vaginal de causa desconocida.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como Desire® es un preparado que sólo contiene progestágeno, puede asumirse que las advertencias y precauciones para el uso de preparados que sólo contienen progestágeno también son válidas para el uso de Desire®.

Si cualquiera de los cuadros/ factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente o se agrava, deben valorarse los beneficios del uso frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular antes de iniciar o continuar el tratamiento con Desire®.


• *Sangrado uterino intenso*

El sangrado uterino, por ejemplo, en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos, puede agravarse con el uso de Desire®. Si el sangrado es intenso y prolongado, puede dar lugar a anemia (grave en algunos casos). En caso de anemia, debe plantearse la suspensión del tratamiento con Desire®.

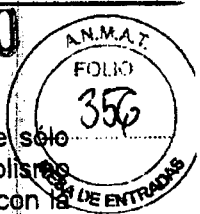
• *Cambios en el patrón de sangrado*

La mayoría de las pacientes tratadas con dienogest sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual.

• *Trastornos circulatorios*

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIAGAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 0057



En los estudios epidemiológicos hay pocos indicios de relación entre los preparados que sólo contienen progestágenos y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o de tromboembolismo cerebral. En cambio, el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con la edad avanzada, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, los preparados que sólo contienen progestágenos pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular. Algunos estudios indican que puede haber un ligero aumento, aunque no significativo desde el punto de vista estadístico, del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) en relación con el uso de preparados que sólo contienen progestágenos. Entre los factores de riesgo reconocidos generalmente de tromboembolismo venoso, se cuentan los antecedentes personales o familiares positivos (tromboembolismo venoso en un hermano o en uno de los padres a una edad relativamente temprana), la edad, la obesidad, la inmovilización prolongada, una cirugía mayor o un traumatismo mayor. En caso de inmovilización prolongada, es aconsejable suspender el uso de Desire® (en caso de cirugía electiva, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después que se recupere completamente la movilidad. Debe tenerse en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio. El tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente si hay síntomas de un incidente trombótico arterial o venoso, o si hay sospecha del mismo.

• Tumores

En un metaanálisis publicado de 54 estudios epidemiológicos, se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AOs), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los diez años siguientes a la suspensión del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOCs en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos es posiblemente de una magnitud parecida a la asociada con los AOCs. Sin embargo, en el caso de los preparados que sólo contienen progestágenos, las pruebas se basan en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias, por lo que son menos concluyentes que en el caso de los AOCs. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOs, a los efectos biológicos de los AOs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado. En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente malignos, en usuarias que toman sustancias hormonales como la que contiene Desire®. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intrabdominales que suponen una amenaza para la vida. Se deberá considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman Desire® y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

• Osteoporosis

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

• Otras afecciones

Se debe seguir de cerca de las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave. Por lo general, el dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso de Desire®, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión. Se deberá interrumpir la administración de Desire® si hay recurrencia de ictericia colestática y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales. El dienogest puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Se debe vigilar

GADOR S.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
Nº 9957



cuidadosamente a las mujeres diabéticas, especialmente con antecedentes de diabetes gestacional, mientras toman Desire®.

Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Desire®.

Los embarazos producidos en usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos como método anticonceptivo tienen una mayor probabilidad de ser ectópicos que los embarazos en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o de alteración de la función tubaria, el uso de Desire® debe decidirse únicamente después de sopesar meticulosamente los beneficios y los riesgos. Durante el uso de Desire® pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.

• *Lactosa*

Cada comprimido de Desire® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

### *Inductores o inhibidores enzimáticos individuales (CYP3A4)*

Los progestágenos, incluido el dienogest, se metabolizan principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por lo tanto, los inductores o los inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo del progestágeno. Un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales debido a inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico de Desire® y puede causar reacciones adversas, por ejemplo, cambios en el perfil de sangrado uterino. Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales a causa de inhibición enzimática puede aumentar la exposición al dienogest y esto puede derivar en reacciones adversas.

#### *- Sustancias con propiedades inductoras de enzimas*

Pueden producirse interacciones con medicamentos (por ejemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente oxcarbamacepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina y productos que contienen Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) que inducen enzimas microsomales (por ejemplo, las enzimas del citocromo P450), que pueden aumentar el aclaramiento de las hormonas sexuales. Por lo general, la inducción enzimática máxima no se observa hasta 2-3 semanas; sin embargo, después de este tiempo, puede mantenerse por lo menos 4 semanas después de detener el tratamiento. Se estudió el efecto de la rifampicina, un inductor del CYP 3A4, en mujeres posmenopáusicas sanas. La administración concomitante de rifampicina con comprimidos de valerato de estradiol y dienogest produjo disminuciones significativas de las concentraciones en estado estacionario y exposiciones sistémicas al dienogest y al estradiol. La exposición sistémica al dienogest y estradiol en estado estacionario, determinada mediante el AUC (0 - 24 h), disminuyó un 83%; la del estradiol, en las mismas condiciones, se redujo un 44%.

#### *- Sustancias con propiedades inhibidoras de enzimas*

Algunos inhibidores conocidos del CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol), la cimetidina, el verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina y roxitromicina), el diltiazem, los inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), los antidepresivos (por ejemplo, nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los progestágenos y causar reacciones adversas. En un estudio en el que se investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) sobre la asociación de valerato de estradiol/ dienogest, las concentraciones plasmáticas del dienogest en estado estacionario aumentaron. La administración simultánea con ketoconazol, un potente inhibidor, produjo un

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º





aumento del 186% del AUC (0 - 24 h) del dienogest en estado estacionario. Cuando se administró simultáneamente con eritromicina, un inhibidor moderado, el AUC (0 - 24 h) del dienogest en estado estacionario aumentó el 62%. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones.

• *Efectos del dienogest sobre otros medicamentos*

Según estudios de inhibición *in vitro*, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450. Nota: Debe consultarse la ficha técnica de los medicamentos concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

• *Interacción con alimentos*

Una comida normalizada con un elevado contenido de grasas no afectó a la biodisponibilidad de dienogest.

• *Pruebas de laboratorio*

El uso de progestágenos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas transportadoras (por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

### Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de dienogest en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Desire® no debe administrarse a las embarazadas dado que no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.

### Lactancia

No se recomienda el uso de Desire® durante la lactancia.

Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche humana. Los datos en animales muestran que el dienogest se excreta en la leche de rata. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Desire® tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

En base a los datos disponibles, la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con dienogest. Sin embargo, Desire® no es un anticonceptivo. Si se precisa de anticoncepción, debe usarse un método no hormonal. A partir de los datos disponibles, el ciclo menstrual vuelve a la normalidad al cabo de 2 meses después de cesar el tratamiento con dienogest.

### Empleo en Pediatría

Desire® no está indicado en niñas antes de la menarquia. No se han establecido aún la eficacia y la seguridad de Desire® en adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años).

### Empleo en Geriatría

No hay ninguna indicación pertinente sobre el uso de Desire® en la población geriátrica.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El dienogest no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.084.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. Nº 9857

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses después del inicio del tratamiento con Desire® y remiten con el tratamiento continuado. Puede haber cambios en el patrón de sangrado, como aparición de manchado, sangrado irregular o amenorrea. En las pacientes que toman dienogest se han notificado las siguientes reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con dienogest son cefalea (9,0%), molestias en las mamas (5,4%), estado de ánimo deprimido (5,1%) y acné (5,1%). Además, la mayoría de las pacientes tratadas con dienogest sufre cambios en el patrón de su sangrado menstrual. Estos patrones se evaluaron sistemáticamente con el uso de diarios de las pacientes y se analizaron mediante el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Durante los 90 primeros días de tratamiento con dienogest, se observaron los siguientes patrones de sangrado que fueron mencionados en estudios clínicos (n = 290; 100%): amenorrea (1,7%), sangrado infrecuente (27,2%), sangrado frecuente (13,4%), sangrado irregular (35,2%), sangrado prolongado (38,3%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (19,7%). Durante el cuarto período de referencia se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149; 100%): amenorrea (28,2%), sangrado infrecuente (24,2%), sangrado frecuente (2,7%), sangrado irregular (21,5%), sangrado prolongado (4,0%), sangrado normal, es decir, ninguna de las categorías anteriores (22,8%). Las pacientes sólo notificaron ocasionalmente los cambios en el patrón del sangrado menstrual como reacciones adversas (véase el cuadro de reacciones adversas).

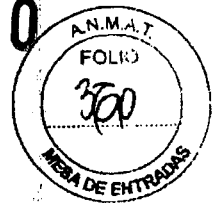
La siguiente tabla enumera las frecuencias de las reacciones adversas a la droga mediante la clasificación de órganos del sistema de MedDRA (MedDRA SOCs), notificadas con dienogest. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias están basadas en datos agrupados de cuatro estudios clínicos publicados con 332 pacientes (100%).

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Pérdida de peso Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo Trastorno del sueño Nerviosismo Disminución de la libido Cambio de humor	Ansiedad Depresión Humor inestable
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Migraña	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo Trastorno de la atención

GADOR S.A.  
  
 ADELMO Y. ABENIAGAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 D.N.I.: 4.094.086



Trastornos oculares		Sequedad de ojos
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus
Trastornos cardiacos		Trastorno inespecifico del sistema circulatorio Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal Flatulencia Distensión abdominal Vómitos	Diarrea Estreñimiento Molestias abdominales Inflamación gastrointestinal Gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Alopecia	Sequedad de la piel Hiperhidrosis Prurito Hirsutismo Onicoclasia Caspa Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Reacción de fotosensibilidad Trastorno de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar	Dolor óseo Espasmos musculares Dolor en las extremidades Pesadez en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias mamarias Quiste ovárico Sofocos Sangrado uterino/vaginal, incluyendo manchado	Candidiasis vaginal Sequedad vulvovaginal Flujo genital Dolor pélvico Vulvovaginitis atrófica Nódulo mamario Enfermedad fibroquística de la mama induración mamaria
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Condiciones asténicas Irritabilidad	Edema

GADOR S.A.  
*Abeniaca*  
 ADELMO F. ABENIACA R  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.066

GADOR S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9957



## **SOBREDOSIFICACION**

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

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777."*

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:** conservar a temperatura no mayor a 30°C

**PRESENTACIONES:** envases conteniendo 14 , 28 ,500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**


## **GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI - Buenos Aires, Tel. 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N°

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. N° 9857