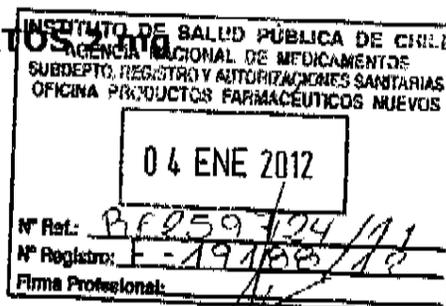


FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto contiene:
 Dienogest 2,00 mg
 Excipientes c.s.

Excipientes: Lactosa spray ~~dried~~ **dried** monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Colorante FD&C Azul N° 2 laca aluminica, Colorante FD&C Rojo N° 40 laca aluminica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Macrogol, Cera carnauba, Cera de abeja, Barniz farmacéutico en etanol denaturalizado, Pigmento nacarado a base de mica, Lecitina, Dextrosa monohidrato, Carmelosa sódica, Maltodextrina. **cs.**

CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA

Terapia progestágeno

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**FARMACODINAMIA**

Dienogest (DNG), el cual contiene un único grupo 17 α -ciano-metil, es un progestágeno que combina las propiedades de la progesterona y de los derivados de la 19 Nortestosterona. Presenta una moderada afinidad por los receptores de la progesterona, pero con acción progestacional y antiandrogénica significativa y solo una moderada actividad antigonadotrófica. La afinidad por los receptores progestágenos produce, de forma generalizada, la transformación secretora del endometrio. Su unión a los receptores de progesterona ubicados en el útero es 10% veces menor que la misma progesterona u otros progestágenos sintéticos, pero aparentemente presenta un efecto selectivo por el endometrio. El enlace a receptores de glucocorticoides y andrógenos es bajo y a los receptores de mineralocorticoides y estrógenos es insignificante. Otros estudios demostraron que Dienogest no se enlaza a globulinas que enlazan hormonas sexuales ni tampoco a las que ligan a corticoides.

~~Otros efectos gonadotróficos son la reducción en la producción de andrógenos de las células de los ovarios y glándula adrenal. Un efecto antiandrogénico, es la estimulación a la liberación de la hormona ligadora de hormonas sexuales (SHBG) desde el hígado, con lo que se consigue una disminución de la testosterona libre y total circulantes en los tejidos periféricos.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Dienogest actúa sobre la endometriosis mediante la reducción de la producción endógena de estradiol y de ese modo suprime los efectos tróficos de estradiol en el endometrio ectópico y eutócico. Cuando se administra de forma continua, dienogest conduce a un ambiente hipoestrogénico, endocrino hipergestagénico causando decidualización inicial de tejido endometrial seguida de atrofia de las lesiones de endometriosis.

Eficacia: Hay estudios con Dianogest que han demostrado su eficacia comparado con placebo, en estudio de 3 meses con 198 pacientes con dolor pélvico asociado a endometriosis (DPAE). DPAE fue medido en una EVA (0-100 mm). Después de 3 meses de tratamiento con dienogest hubo diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($\Delta = 12.3$ mm, 95% CI: 6.4-18.1, $p < 0,0001$) y una reducción clínicamente significativa del dolor en comparación con el valor inicial (reducción media = 27.4 mm \pm 22.9).

Luego de los 3 meses de tratamiento con dienogest, la reducción de EAPP por 50% o más sin un aumento relevante en el consumo de medicamentos para aliviar el dolor fue de un 37,3% en los pacientes con dienogest (con placebo: 19,8%). Una disminución de EAPP por 75% o más sin un aumento significativo en el consumo de medicamentos para el tratamiento del dolor fue de un 18,6% de los pacientes con dienogest (con placebo: 7,3%).

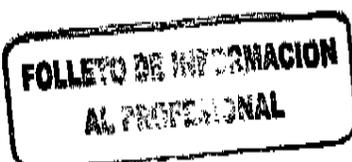
Estudio abierto de largo plazo placebo controlado, sugiere una mejora continua de EAPP para una duración de tratamiento de hasta 15 meses.

Los resultados de estudio placebo-controlado fueron sustentados en resultados obtenidos en estudio de 6 meses de activo-controlado, en comparación con un agonista de la GnRH que incluyó ~~252~~ **120** pacientes con endometriosis.

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

~~En un estudio menor (con n = 8 por grupo de dosis), con dosis diaria de 1 mg de dienogest se ha mostrado que se produce un estado anovulatorio después de 1 mes de tratamiento. Pero Dianogest 2 mg sin asociar en dosis continua no ha sido probado para determinar la eficacia anticonceptiva en estudios más amplios.~~

Seguridad: Los niveles de estrógenos endógenos son levemente suprimidos durante el tratamiento con dienogest. En la actualidad, los datos a largo plazo



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

sobre la DMO y el riesgo de fracturas en los usuarios de dienogest no están disponibles, DMO se evaluó en 21 pacientes antes y después de 6 meses de tratamiento con dienogest y no hubo una reducción promedio de DMO.

~~En 29 pacientes tratados con LA, una reducción promedio de $4,04 \pm 4,84\%$ se observó después del mismo período (entre los grupos = $4,20\%$, IC 95%: $1,93-6,66$; $P < 0,0003$).~~

~~No hay cambios significativos de los valores medios de los parámetros estándar de laboratorio (incluyendo hematología, perfil bioquímico, enzimas hepáticas, lípidos, y HbA1C), en estudios con dienogest en un tratamiento máximo de 15 meses (N=168).~~

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Se absorbe rápidamente por vía oral. La concentración máxima plasmática (C_{max}) de dienogest fue de ~~53,68~~ **47** $\mu\text{g/L}$ y fue alcanzada luego de 1,5 hora. ~~El área bajo la curva de concentración plasmática luego de 24 horas (AUC_{0-24}) fue de 482,6 $\mu\text{g/h/L}$. Cuando se administraron dosis repetidas diariamente de dienogest durante un período de 12 semanas se obtuvieron valores de 66,47 $\mu\text{g/L}$ y el tiempo de concentración máxima plasmática (t_{max}) dio un valor de 1 hora.~~ **La biodisponibilidad es aproximadamente 91%. Las propiedades farmacocinéticas del dienogest son proporcionales a la dosis, dentro del rango de dosis de 1 a 8 mg.**

Distribución: Dienogest presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, cerca del 90%, pero no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Su biodisponibilidad es del 90%. **El 10% de la concentración del medicamento en el suero está presente como esteroide libre; el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina.** **El volumen aparente de distribución (V_d/F) del dienogest es 40 litros.**

Metabolismo: Después de la administración oral de una dosis simple de dienogest, éste inicialmente existe como predominantemente como forma inalterada en el plasma. Sin embargo, luego de un tiempo es metabolizado a un gran número de metabolitos, la mayoría de los cuales son inactivos, a través de las vías de hidroxilación, hidrogenación, aromatización y reacciones de conjugación. Como estos metabolitos son rápidamente filtrados desde el plasma, dienogest permanece como fracción predominante. **Basándose en estudios *in***

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

vitro e in vivo, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del dienogest.

La tasa de clearance metabólico del suero, Cl/F, es 64 ml/min.

Eliminación: Los metabolitos son eliminados mayoritariamente por la orina durante las 24 horas después de la administración de la droga. El 60% de la dosis se elimina a las 24 horas y el 86% a los 6 días. El tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) luego de una dosis simple o repetida fue de 11.1 horas; el clearance aparente (Cl/F) fue de 3.2 L. 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 excreta en forma de metabolitos que se excretan con un cociente urinario/fecal aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. La vida media de excreción de los metabolitos urinarios es 14 horas. Después de administración por 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 24 primeras horas, en su mayor parte con la orina

MECANISMO DE ACCION

Los progestágenos son mediados por un receptor de progesterona (RP) intracelular localizado en el núcleo de la célula target, al unirse provoca un cambio conformacional, el cual es asociado con la transformación del RP a una forma activa que puede unirse en forma específica a los elementos del DNA, la cual se acompaña de una dimerización. El RP dimerizado, comprende 2 tipos de receptores proteicos de progesterona, el PR-A y PR-B, los que se unen de forma específicas a secuencias de DNA, produciendo su efecto.

Los progestágenos disponibles actualmente, interactúan con los receptores de esteroides incluyendo el receptor androgénico, glucocorticoideo, mineralocorticoideo y estrogénico, de acuerdo a la selectividad de estas. Los derivados de la 19 Nortestosterona como el dienogest son denominados moléculas puras ya que se unen exclusivamente con el receptor de progesterona y no interfieren con otros receptores de esteroides.

INDICACIONES Y USOS

ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg está indicada para el

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

tratamiento de la endometriosis.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración: oral

Posología

La dosis de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg es un comprimido (dienogest 2mg) al día sin interrupción, tomada 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 continuamente sin tener en cuenta el sangrado vaginal.

Al terminar una caja la próxima debe iniciarse sin interrupción.

No hay experiencia con tratamiento de dienogest sobre 15 meses en pacientes con endometriosis.

El tratamiento se puede iniciar en cualquier día del ciclo menstrual. Toda la anticoncepción hormonal debe ser detenida antes de la iniciación el tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg. Si la anticoncepción es necesaria, se deben utilizar método de anticoncepción no hormonales (por ejemplo método de barrera).

En el caso de pérdida de una dosis:

La eficacia de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg puede ser reducida en el caso de perder una dosis, como ocurre con vómitos y / o diarrea (si se realiza a las 3-4 horas después de tomar el comprimido). En el caso de que olvide una dosis o la pierda, la paciente debe tomar un comprimido único, tan pronto como sea posible y luego debe continuar al día siguiente a su hora habitual.

INTERACCIONES

Se han descrito interacciones farmacológicas de Dienogest con determinados fármacos que dan lugar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales, lo que podría llevar a una falla del anticonceptivo produciéndose hemorragias por disrupción.

Estos son: hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina, diuréticos como espironolactona, triamtereno, amilorida, suplementos de potasio, inhibidores de la ECA (IECA; captopril, benazepril, lisinopril, enalapril), heparina,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II; candesartan, losartan, valsartan, telmisartan) también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, fenilbutazona, warfarina, hidrocortisona, prednisolona, clofibrato, teofilina, morfina, ácido salicílico, atorvastatina, temazepam, ciclosporina, paracetamol y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido ascórbico, hierba de San Juan.

Parece que el mecanismo de esta interacción se basa en las propiedades de inducción enzimática hepática de estos fármacos. Habitualmente no se observa una inducción enzimática máxima durante 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

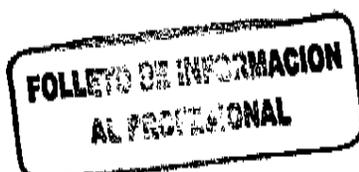
Una disminución de la depuración de las hormonas sexuales, debida a inhibición enzimática, puede aumentar la exposición a dienogest y puede ocasionar efectos adversos.

Los inhibidores conocidos del CYP3A4 como antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamilo, macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina y roxitromicina), diltiazem, inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepresivos (p. ej., nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y jugo de toronja puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los progestágenos y ocasionar efectos adversos.

~~En mujeres bajo tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de enzimas hepáticas, los expertos han recomendado aumentar la dosis de hormonas anticonceptivas. Si no resulta deseable utilizar una dosis elevada de anticonceptivo o si parece no satisfactorio o poco fiable (por ejemplo, en caso de hemorragia irregular), se debe aconsejar otro método anticonceptivo.~~

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El uso de dienogest, puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

CONTRAINDICACIONES

No se deben emplear Alondra comprimidos recubiertos 2 mg en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación y se debe suspender inmediatamente el uso de este medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo:

- Trombosis (venosa o arterial) actual o antecedentes de la misma (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular).
- Presencia o antecedentes de una trombosis (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.
- Insuficiencia renal grave o fracaso renal agudo.
- Tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas, si son influidas por los esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Antes de iniciar el tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg se debe excluir un embarazo. Si la anticoncepción es necesaria, se aconseja a las pacientes utilizar métodos anticonceptivos no hormonales (p. ej., método de barrera) durante el tratamiento.

Es importante un control previo al tratamiento con Dienogest y mantener una evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa). La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe presentarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical y pruebas de laboratorio relevantes.

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos.

En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir su empleo.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de progestágenos y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

Durante el empleo de todos los progestágenos, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de progestágenos.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial puede ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna, dolor torácico intenso súbito, el cual puede irradiar al brazo izquierdo o no, disnea repentina, tos de inicio repentino, cefalea no habitual, intensa y prolongada, pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía, alteraciones del habla o afasia, vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o a una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen "agudo".

El riesgo de tromboembolismo (arterial y/o venoso) aumenta con los siguientes factores:

- Edad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- Antecedentes familiares positivos (por ejemplo, tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CO.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Valvulopatía cardíaca.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de CO (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.

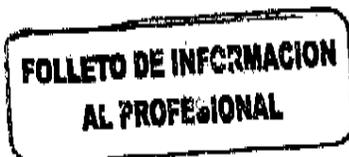
No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de progestágenos (que puede ser el inicio de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los progestágenos.

TUMORES

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de progestágenos, que se utilizan como anticonceptivos orales (CO), a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta que punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el virus de papiloma humano (VPH).



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales (CO). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los CO. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el diagnóstico de esta patología en pacientes usuarias de CO, es pequeña en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de CO, a los efectos biológicos de los CO o a una combinación de ambos. Los cánceres de mamas que se diagnostican en mujeres que han utilizado CO en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman CO y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Cambios en el patrón de sangrado

El tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg afecta el patrón de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres.

El sangrado uterino, por ejemplo en mujeres con adenomiosis uterina o leiomiomas uterinos puede agravarse con el empleo de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg. Puede presentarse anemia (severa en algunos casos) si el sangrado es abundante y continuo a lo largo del tiempo. En tales casos debe considerarse la interrupción de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg.

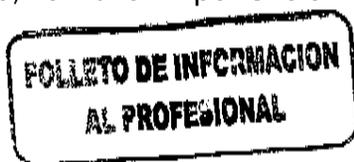
Osteoporosis

En los pacientes que están en mayor riesgo de la osteoporosis debe ser una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo realizada antes de comenzar dienogest porque los niveles de estrógenos endógeno son moderadamente disminuidos durante el tratamiento con dienogest.

Otras condiciones

Los pacientes que tienen un historial de depresión deben ser cuidadosamente observados y el medicamento se debe suspender si la depresión recurre a un grado grave.

Dienogest en general, no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas, sin embargo, si una hipertensión clínicamente significativa y



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

sostenida se desarrolla durante el uso de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg, es aconsejable suspender el medicamento y tratar la hipertensión.

La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito que ocurrió por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender el medicamento.

Dienogest puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa.

Las mujeres diabéticas, especialmente aquellos con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser cuidadosamente monitoriadas durante el tratamientos de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el tratamiento de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg.

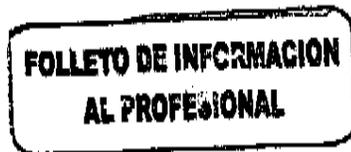
Los embarazos que se producen durante tratamientos con progestágeno, usados como contraceptivos, son más propensas a tener embarazos ectópicos que las mujeres que usan anticonceptivos orales, por lo tanto, en mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o un deterioro de la función del tubo, el uso de Alondra comprimidos recubiertos 2 mg debe decidirse sólo después de sopesar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

durante el tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg puede ocurrir folículos ováricos persistentes (a menudo denominado como quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico.

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

No hay datos suficientes sobre el uso de dienogest en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva

Dienogest no debe ser administrado durante el embarazo ya que no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Lactancia

El tratamiento con dienogest durante la lactancia no es recomendable. No se sabe dienogest si se excreta en la leche humana. Datos en animales han demostrado la excreción de dienogest la leche de rata.

Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o no administrar dienogest teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la paciente.

Fertilidad

En cuanto al efecto sobre la fertilidad, según datos disponibles la ovulación se inhibe en la mayoría de los pacientes durante el tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg. Sin embargo, Alondra comprimidos recubiertos 2 mg no es un anticonceptivo.

Con base en los datos disponibles, el ciclo menstrual vuelve a la normalidad dentro de dos meses después de la interrupción del tratamiento con Alondra comprimidos recubiertos 2 mg.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se observaron efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas se han observado en los usuarios de los productos que contienen dienogest.

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES

Población pediátrica: Dienogest no está indicado en niños antes de la menarquia. La seguridad y eficacia de Dienogest en los adolescentes (desde la menarquia a los 18 años) aún no ha sido establecida.

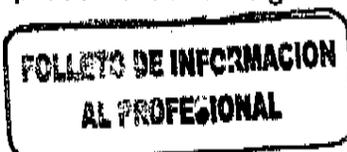
Población geriátrica: No hay ninguna indicación precisa para el uso de Dienogest en la población geriátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática: Dienogest está contraindicado en pacientes con presente o pasado la enfermedad hepática grave.

Los pacientes con insuficiencia renal: No hay datos que sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

Usando dienogest pueden presentarse los siguientes síntomas: Aumento, dolor o



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

secreción en las mamas, cefalea, migraña, cambios de la libido, estados depresivos, intolerancia a los lentes de contacto, mareos, náuseas, vómitos, cambios en la secreción vaginal, diversos trastornos cutáneos y aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, retención de líquidos, cambio del peso corporal, hinchazón de pies y tobillos, acné, hirsutismo o pérdida del vello corporal y facial.

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 (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 al medicamento mediante la clasificación de órganos del sistema de MedDRA (MedDRA SOCs), notificadas con dienogest. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia.

<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	<u>Frecuentes</u> (≥ 1/100 a < 1/10)	<u>Poco frecuentes</u> (≥ 1/1.000 a < 1/100)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		<u>Anemia</u>
<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	<u>Frecuentes</u> (≥ 1/100 a < 1/10)	<u>Poco frecuentes</u> (≥ 1/1.000 a < 1/100)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Aumento de peso</u>	<u>Pérdida de peso</u> <u>Aumento del apetito</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Humor depresivo</u> <u>Trastorno del sueño</u>	<u>Ansiedad</u> <u>Depresión</u>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

	<u>Nerviosismo</u> <u>Disminución de la libido</u> <u>Cambio de humor</u>	<u>Humor inestable</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Cefalea</u> <u>Migraña</u>	<u>Desequilibrio del sistema nervioso autónomo</u> <u>Trastorno de la atención</u>
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Sequedad ocular</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		<u>Tinnitus</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>		<u>Trastorno inespecífico del sistema circulatorio</u> <u>Palpitaciones</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Hipotensión</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Disnea</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas</u> <u>Dolor abdominal</u> <u>Flatulencia</u> <u>Distensión abdominal</u> <u>Vómitos</u>	<u>Diarrea</u> <u>Estreñimiento</u> <u>Molestias abdominales</u> <u>Inflamación gastrointestinal</u> <u>Gingivitis</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Acné</u> <u>Alopecia</u>	<u>Sequedad de la piel</u> <u>Hiperhidrosis</u> <u>Prurito</u> <u>Hirsutismo</u> <u>Onicoclasia</u> <u>Caspa</u> <u>Dermatitis</u> <u>Crecimiento anormal del cabello</u> <u>Reacción de fotosensibilidad</u> <u>Trastorno de la pigmentación</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos</u>	<u>Dolor lumbar</u>	<u>Dolor óseo</u> <u>Espasmos musculares</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

<u>y del tejido conjuntivo</u>		<u>Dolor de las extremidades</u> <u>Pesadez en las extremidades</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		<u>Infección del tracto urinario</u>
<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	<u>Frecuentes</u> (≥ 1/100 a < 1/10)	<u>Poco frecuentes</u> (≥ 1/1.000 a < 1/100)
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	<u>Molestias en las mamas</u> <u>Quiste ovárico</u> <u>Sofocos</u> <u>Hemorragia uterina o vaginal, incluyendo manchado</u>	<u>Candidiasis vaginal</u> <u>Sequedad vulvovaginal</u> <u>Dolor pélvico</u> <u>Vulvovaginitis atrófica</u> <u>Masa mamaria</u> <u>Enfermedad fibroquística de la mama</u> <u>Induración mamaria</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Astenia</u> <u>Irritabilidad</u>	<u>Edema</u>

SOBREDOSIS

No se ha reportado efectos graves debidos a sobredosificación con dienogest. ~~Los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas hemorragia vaginal leve.~~

La ingesta de 20 a 30 mg de dienogest al día (dosis 10 a 15 veces mayores que en Alondra comprimidos recubiertos 2 mg) fue muy bien tolerada durante 24 semanas.

No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

BIBLIOGRAFIA

DEF. Diccionario de especialidades farmacéuticas.
Versión electrónica, México, 2004.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF259724/11

Reg. ISP N°: F-19188/12

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ALONDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Electronic Medicines Compendium.
Medicines.org.uk
<http://www.emc.medicines.org.uk>

<http://www.vademecum.medicom.es>

<http://www.rxlist.cl>

Okada, H., The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cell in vitro, Mol. Hum. Reprod, 7, 341 – 347., 2001

Sasagawaa, S, Dienogest is a selective progesterone receptor agonist In transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile, Steroids 7 222–2313, 2008

Strowitzki, T., Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial, Hum. Reprod., 2010, 1–9, 2010

Denby, A., DIENOGEST FOR ENDOMETRIOSIS, London New Drugs Group, Septiembre 2010, 1 – 13.

Schindler, A. E., Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis, Arch Gynecol Obstet, 2009, DOI 10.1007/s00404-009-1301-z

Katsuki, Y., Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats, European Journal of Endocrinology (1998) 138 216–226

Kaupilla, A., INVITED COMMENTARY: Reappraisal of progestins in endometriosis therapy, European Journal of Endocrinology (1998) 138 134–136

Cosson, M, Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study, FERTILITY AND STERILITY,4, (77),2002, 684-692

Fu, L., Dienogest inhibe la absorción de BrdU con G0/G1detención en cultivos de células del estroma endometrial, Fertility and Sterility_ Vol. 89, Suppl 3, May 2008

Harada, T., Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial, Fertility and Sterility_ Vol. 91, No. 3, March2009

SCHINDLER, A. E., High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis, Gynecological Endocrinology, January 2006; 22(1): 9–17

