

dienogeste

Eurofarma Laboratórios S.A.
comprimido revestido
2 mg

dienogeste
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido revestido

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

Embalagem com 30 comprimidos revestidos contendo 2 mg de dienogeste.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:

dienogeste.....2 mg
excipientes* q.s.p.1 comprimido revestido

*dextroalfatocoferol, croscarmellose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro preto, corante laca amarelo de quinolina, mica, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da endometriose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi demonstrada a superioridade de dienogeste em relação ao placebo na redução da dor pélvica associada à endometriose (DPAE) e redução clinicamente significativa da dor comparada aos valores iniciais em um estudo de 3 meses incluindo 102 pacientes com dienogeste.

A DPAE foi medida com uma escala visual analógica (EVA) (0 – 100 mm). Após 3 meses de tratamento com dienogeste, foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas comparadas ao placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95% IC: 6,4 – 18,1; $p < 0,0001$) e redução clinicamente significativa da dor comparada aos valores iniciais (redução média = $27,4$ mm $\pm 22,9$).

Após 3 meses de tratamento, foi alcançada redução da DPAE de cerca de 50% ou mais sem aumento relevante da medicação concomitante para dor em 37,3% das pacientes tratadas com dienogeste (*versus* placebo: 19,8%); uma redução de DPAE de cerca de 75% ou mais sem aumento relevante da medicação para dor foi alcançada em 18,6% das pacientes tratadas com dienogeste (*versus* placebo: 7,3%).

Este estudo controlado com placebo foi estendido de forma aberta e seus resultados demonstraram melhora contínua da endometriose associada à dor pélvica com uma duração de tratamento de até 15 meses (redução média ao final do tratamento = $43,2 \pm 21,7$ mm) da EVA.

Adicionalmente, a eficácia na dor pélvica associada à endometriose foi demonstrada em um estudo comparativo de 6 meses com dienogeste comparado ao análogo do GnRH acetato de leuprorelina (AL) incluindo 120 pacientes em tratamento com dienogeste. A DPAE foi também medida sobre uma EVA (0 – 100 mm). Foi observada redução clinicamente significativa da dor comparada aos valores iniciais em ambos os grupos de tratamento (dienogeste: $47,5 \pm 28,8$ mm *versus* AL: $46,0 \pm 24,8$ mm). Foi demonstrada não-inferioridade em comparação ao AL baseado em uma margem pré-definida de 15 mm ($p < 0,0001$).

Três estudos incluindo um total de 252 pacientes que receberam diariamente 2 mg de dienogeste demonstraram redução substancial das lesões endometrióticas após 6 meses de tratamento.

Em um estudo pequeno ($n = 8$ por grupo de dose), uma dose diária de 1 mg de dienogeste demonstrou induzir um estado anovulatório após 1 mês de tratamento. O dienogeste não foi testado para eficácia contraceptiva em estudos maiores.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Propriedades farmacodinâmicas

O dienogeste é um derivado da nortestosterona com atividade antiandrogênica de aproximadamente um terço da atividade do acetato de ciproterona. O dienogeste liga-se ao receptor de progesterona no útero humano com apenas 10% da afinidade relativa da progesterona. Apesar de sua baixa afinidade pelo receptor de progesterona, o dienogeste apresenta potente efeito progestogênico *in vivo*. O dienogeste não apresenta atividade androgênica, mineralocorticoide ou glicocorticoide significativa *in vivo*.

O dienogeste age sobre a endometriose reduzindo a produção de estradiol endógeno e desta forma, suprimindo os efeitos tróficos do estradiol tanto sobre o endométrio eutópico quanto ectópico. Quando administrado continuamente, o dienogeste leva a um meio endócrino hipergestagênico, hipoestrogênico, causando decidualização inicial do tecido endometrial seguido de atrofia das lesões endometrióticas. Propriedades adicionais, tais como efeitos antiangiogênicos e imunológicos, parecem contribuir para a ação inibitória do dienogeste sobre a proliferação celular.

Dados de segurança

Os níveis de estrogênio endógeno são apenas moderadamente suprimidos durante o tratamento com dienogeste.

A densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada em 21 pacientes antes e após 6 meses do tratamento e não houve redução na média da DMO.

Não foi observado impacto significativo sobre os parâmetros laboratoriais padrão, incluindo hematologia, bioquímica do sangue, enzimas hepáticas, lipídeos e hemoglobina glicosada (HbA1C) durante o tratamento com dienogeste até 15 meses (n = 168).

- Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O dienogeste administrado por via oral é rápido e quase completamente absorvido.

Concentrações séricas máximas de 47 ng/mL são alcançadas em aproximadamente 1,5 hora após ingestão de dose única. A biodisponibilidade é de cerca de 91%. A farmacocinética do dienogeste é proporcional à dose dentro do intervalo de 1 a 8 mg.

Distribuição

O dienogeste liga-se à albumina sérica e não se liga às globulinas de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) nem às globulinas de ligação dos corticosteroides (CBG). Dez por cento do total das concentrações séricas do medicamento apresentam-se na forma livre do esteroide e 90% ligam-se de forma não específica à albumina.

O volume aparente de distribuição (Vd/F) de dienogeste é 40 L.

Metabolismo

O dienogeste é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides, com a formação de metabólitos em sua maior parte endocrinologicamente inativos.

Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, a citocromo P450 (CYP3A4) é a principal enzima envolvida no metabolismo do dienogeste. Os metabólitos são excretados muito rapidamente de modo que a fração predominante no plasma é a forma inalterada do dienogeste.

A taxa de depuração metabólica sérica Cl/F é 64 mL/min.

Eliminação

Os níveis séricos de dienogeste diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 9 a 10 horas. O dienogeste é excretado na forma de metabólitos que são excretados em uma razão urina/fezes de cerca de 3:1, após administração oral de 0,1 mg/Kg. A meia-vida de excreção urinária dos metabólitos é de 14 horas. Após administração oral, aproximadamente 86% da dose administrada é eliminada dentro de 6 dias, a maior parte sendo excretada dentro das primeiras 24 horas, principalmente na urina.

Condições no estado de equilíbrio

A farmacocinética do dienogeste não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos do medicamento aumentam cerca de 1,24 vezes, alcançando as condições do estado de equilíbrio após 4 dias de tratamento. A farmacocinética do dienogeste após administração repetida de dienogeste pode ser prevista a partir da farmacocinética de dose única.

- Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade de reprodução. No

entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, as quais são parcialmente provenientes de informação sobre outros medicamentos contendo somente progestógeno. Caso surja qualquer uma dessas condições durante o uso de dienogeste, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

- distúrbio tromboembólico venoso em atividade;
- presença ou histórico de doença cardiovascular e arterial (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica);
- *diabetes mellitus* com envolvimento vascular;
- presença ou histórico de doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- presença ou histórico de tumor hepático (benigno ou maligno);
- suspeita ou diagnóstico de neoplasias dependentes de hormônios sexuais;
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com dienogeste, deve-se excluir a possibilidade de gravidez.

Durante o tratamento, as pacientes devem ser orientadas a utilizar métodos contraceptivos não hormonais (por exemplo, método de barreira), caso seja necessário prevenir a gravidez.

O dienogeste não foi investigado quanto à eficácia contraceptiva, mas foi demonstrado em um estudo envolvendo 8 mulheres, que 1 mg de dienogeste é capaz de induzir a um estado anovulatório após 1 mês de tratamento.

Gestações que ocorrem entre usuárias de contraceptivos contendo somente progestógeno (por exemplo, minipílula) têm maior probabilidade de serem ectópicas do que as gestações entre usuárias de contraceptivos orais combinados. Portanto, em mulheres com histórico de gravidez extrauterina ou de alteração da função das trompas, o uso de dienogeste deve ser decidido apenas após cuidadosa avaliação da relação risco/benefício.

O dienogeste é um medicamento que contém somente progestógeno, portanto, deve-se considerar que as precauções e advertências para o uso de todos os medicamentos que contêm somente progestógeno são válidas também para o seu uso, embora nem todas as precauções e advertências estejam baseadas em achados dos estudos clínicos realizados com dienogeste.

Caso qualquer uma das condições/fatores de risco descritas abaixo esteja presente ou se agrave, deve-se realizar uma análise individual da relação risco/benefício antes de iniciar ou continuar o uso de dienogeste.

- Distúrbios circulatórios

A partir de estudos epidemiológicos, há pequena evidência para uma associação entre medicamentos contendo somente progestógeno e risco aumentado de infarto do miocárdio ou tromboembolismo cerebral. O risco de eventos cerebrais e cardiovasculares está bastante relacionado ao aumento da idade, hipertensão e tabagismo. Em mulheres com hipertensão, o risco de acidente vascular cerebral pode ser levemente aumentado por medicamentos contendo somente progestógeno.

Alguns estudos indicam que pode haver um risco levemente, aumentado de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), mas não estatisticamente significativo, associado ao uso de medicamentos contendo somente progestógeno. De modo geral, os fatores de risco reconhecidos para tromboembolismo venoso (TEV) incluem histórico pessoal ou familiar positivo (TEV em um irmão ou parente em idade relativamente jovem), idade, obesidade, imobilização prolongada, cirurgia de grande porte ou trauma extenso. Em caso de imobilização prolongada, é recomendável descontinuar o uso de dienogeste (no caso de cirurgia planejada, com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não retomar o tratamento até 2 semanas após a completa remobilização.

Deve-se considerar o risco aumentado de tromboembolismo no puerpério.

O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso haja suspeita ou surjam sintomas de evento trombótico venoso ou arterial.

- Tumores

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs, principalmente medicamentos contendo a associação progestógeno-estrogênio. Este aumento desaparece gradualmente nos 10

anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O risco de ter câncer de mama diagnosticado em usuárias de pílulas contendo somente progestógeno é possivelmente de magnitude semelhante àquele associado ao COC. No entanto, para medicamentos contendo somente progestógeno, a evidência é baseada em populações de usuárias muito menores e, portanto, é menos conclusiva do que para COCs. Estes estudos não fornecem evidência de causa. O padrão observado de aumento de risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Em casos raros, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos foram relatados em usuárias de substâncias hormonais, tais como a contida em dienogeste. Em casos isolados, estes tumores levaram a hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial em caso de ocorrência de dor intensa no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres tomando dienogeste.

- Alterações no padrão de sangramento

O tratamento com dienogeste afeta o padrão de sangramento menstrual na maioria das mulheres (veja o item “Reações Adversas”).

Sangramento uterino, por exemplo, em mulheres com adenomiose do útero ou leiomiomatose uterina, pode ser agravado com o uso de dienogeste. Se o sangramento for intenso e contínuo ao longo do tempo, pode levar à anemia (grave em alguns casos). Nestes casos, deve-se considerar a descontinuação de dienogeste.

- Outras condições

Pacientes que apresentam histórico de depressão devem ser cuidadosamente observados e o medicamento deve ser descontinuado em caso de agravamento da depressão.

De modo geral, dienogeste parece não afetar a pressão arterial em mulheres normotensas.

Entretanto, caso hipertensão clinicamente significativa se desenvolva e se mantenha durante o uso de dienogeste, recomenda-se descontinuar o uso do medicamento e tratar a hipertensão.

Recorrência de icterícia colestática e/ou prurido ocorrido anteriormente durante uma gravidez ou durante o uso anterior de esteroides sexuais requer a descontinuação de dienogeste.

O dienogeste pode apresentar leve efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose. Mulheres diabéticas, sobretudo aquelas com histórico de *diabetes mellitus* gestacional, devem ser cuidadosamente observadas durante o uso de dienogeste.

Ocasionalmente pode ocorrer melasma/cloasma, principalmente em mulheres com histórico de cloasma grávidico. Mulheres com tendência a melasma/cloasma devem evitar exposição ao sol ou radiação ultravioleta durante o tratamento com dienogeste.

Podem ocorrer folículos ovarianos persistentes (frequentemente referidos como cistos ovarianos funcionais) durante o uso de dienogeste. A maioria destes folículos é assintomática, embora alguns possam estar acompanhados de dor pélvica.

- Exames médicos

Deve-se obter histórico médico completo, bem como realizar exames físico e ginecológico antes do início ou reinstalação do uso de dienogeste, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”. Estes acompanhamentos devem ser repetidos regularmente durante o uso de dienogeste. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser individualizadas para cada mulher, mas em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

- Gravidez

Há dados limitados do uso de dienogeste em mulheres grávidas. Estudos em animais e dados obtidos em mulheres expostas ao dienogeste durante a gestação não revelaram riscos especiais sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal para humanos (veja o item “Dados pré-clínicos de segurança”).

Entretanto, dienogeste não deve ser administrado a mulheres grávidas uma vez que não há necessidade de tratar a endometriose durante a gravidez.

Categoria B – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

A administração de dienogeste durante a lactação não é recomendada. Propriedades físico-químicas e dados de animais indicam que o dienogeste é excretado no leite materno. Deve-se optar por descontinuar a amamentação ou o tratamento com dienogeste levando-se em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os da terapia para a mulher.

- Fertilidade

Com base nos dados disponíveis, a ovulação é inibida na maioria das pacientes durante o tratamento com dienogeste. Entretanto, dienogeste não é um contraceptivo.

Caso seja necessário prevenir a gravidez, deve-se utilizar um método contraceptivo não-hormonal.

Com base nos dados disponíveis, o ciclo menstrual retorna ao normal dentro de 2 meses após o término do tratamento com dienogeste.

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não são conhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos de outros medicamentos sobre dienogeste

- Indutores ou inibidores enzimáticos individuais (citocromo P450)

Os progestógenos, incluindo o dienogeste, são metabolizados, principalmente pelo sistema do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) localizado na mucosa intestinal e no fígado. Portanto, indutores ou inibidores do CYP3A4 podem afetar o metabolismo do progestógeno.

Uma depuração aumentada de hormônios sexuais devido à indução enzimática pode reduzir o efeito terapêutico de dienogeste e pode resultar em reações adversas, como, por exemplo, alterações no perfil de sangramento uterino.

Uma depuração reduzida de hormônios sexuais devido à inibição enzimática pode aumentar a exposição ao dienogeste e resultar em reações adversas.

- Substâncias com propriedades de indução enzimática

Podem ocorrer interações com outros medicamentos (por exemplo, fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina e produtos contendo erva-de-São João) que induzem enzimas microsossomais (por exemplo, enzimas do citocromo P450) e que podem resultar em depuração aumentada de hormônios sexuais.

De modo geral, não se observa indução enzimática máxima já dentro 2 a 3 semanas, mas pode ser mantida por pelo menos 4 semanas após o término da terapia.

O efeito indutor da rifampicina sobre o CYP3A4 foi estudado em mulheres sadias na pós-menopausa.

A coadministração de rifampicina com comprimidos de valerato de estadiol/dienogeste levou a diminuições significativas das concentrações no estado de equilíbrio e exposições sistêmicas do dienogeste. A exposição sistêmica ao dienogeste no estado de equilíbrio, medida pela (área sob a curva, 0 – 24h), foi diminuída em cerca de 83%.

- Substâncias com propriedades de inibição enzimática

Inibidores conhecidos do CYP3A4 como antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, fluconazol), cimetidina, verapamil, macrolídeos (por exemplo, eritromicina, claritromicina e roxitromicina), diltiazem, inibidores da protease (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), anti-depressivos (por exemplo, nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) e suco de toronja podem aumentar os níveis plasmáticos de progestógenos e resultar em reações adversas.

Em um estudo investigando o efeito dos inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina) sobre a combinação de valerato de estradiol/dienogeste, os níveis plasmáticos de dienogeste no estado de equilíbrio foram aumentados. A coadministração com o potente inibidor cetoconazol, resultou em um aumento de 186% da AUC (0 – 24 h) no estado de equilíbrio, para dienogeste. Quando coadministrado com o inibidor moderado eritromicina, a AUC do dienogeste no estado de equilíbrio foi aumentada cerca de 62%. A relevância clínica destas interações é desconhecida.

- Efeitos do dienogeste sobre outros medicamentos

Com base em estudos de inibição *in vitro*, é improvável que haja interação clinicamente relevante entre dienogeste e o metabolismo de outros medicamentos mediado pela enzima do citocromo P450.

Deve-se consultar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente, para verificar possíveis interações.

- Interações com alimentos

Uma refeição padronizada com alto teor de gordura não afetou a biodisponibilidade de dienogeste.

- Outras formas de interação

O uso de progestógenos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função renal e adrenal, níveis plasmáticos de proteínas (carreadoras), por exemplo, frações lipoproteicas/lipídicas, parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise.

De modo geral, as alterações permanecem dentro da faixa laboratorial normal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O dienogeste é um comprimido revestido circular, biconvexo, verde brilhante.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Método de administração

Uso oral

A ingestão dos comprimidos de dienogeste pode ser iniciada em qualquer dia do ciclo menstrual.

A dose de dienogeste é de um comprimido por dia sem intervalo de pausa, tomado, preferencialmente, no mesmo horário todos os dias, com um pouco de líquido, se necessário. Os comprimidos devem ser tomados continuamente, independentemente de sangramento vaginal.

Ao término de uma cartela, a próxima deve ser iniciada, sem interrupção.

A eficácia de dienogeste pode estar reduzida em caso de esquecimento da tomada de comprimidos, vômito e/ou diarreia (se ocorrer dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de um comprimido). Em caso de comprimido(s) esquecido(s), a mulher deve tomar apenas um comprimido, assim que se lembrar e continuar no dia seguinte a tomar os comprimidos no horário habitual. Um comprimido não absorvido devido a vômito ou diarreia deve ser igualmente substituído por outro comprimido.

- Informações adicionais para populações especiais

- População pediátrica

Este medicamento não é indicado para crianças e jovens antes da menarca. A segurança e eficácia de dienogeste em adolescentes (menarca a 18 anos) não foi estabelecida.

- População geriátrica

Não há indicação relevante para o uso de dienogeste na população geriátrica.

- Pacientes com alteração hepática

Este medicamento é contraindicado em pacientes com presença ou histórico de doença hepática grave (veja o item “Contraindicações”).

- Pacientes com alteração renal

Não há dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes com alteração renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais frequentes durante os primeiros meses após o início da ingestão de dienogeste e diminuem ao longo do tratamento. As seguintes reações adversas foram relatadas em usuárias de dienogeste. As reações adversas relatadas mais frequentemente durante o tratamento com dienogeste que foram consideradas pelo menos possivelmente relacionadas à dienogeste foram: cefaleia (9,0%), desconforto nas mamas (5,4%), humor deprimido (5,1%) e acne (5,1%).

Tabela 1: Frequências das reações adversas ao medicamento de acordo com a classificação por sistema corpóreo (MedDRA SOCs) relatadas com dienogeste estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de frequência. As frequências são definidas como frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As frequências estão baseadas nos dados agrupados de 4 estudos clínicos, incluindo 332 pacientes (100,0%).

Classificação por sistema corpóreo	Frequente	Pouco Frequente
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Anemia (1; 0,3%)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento de peso (12; 3,6%)	Diminuição de peso (1; 0,3%) Aumento de apetite (1; 0,3%)
Distúrbios psiquiátricos	Humor deprimido (17; 5,1%) Distúrbios do sono ^I (7; 2,1%) Nervosismo (5; 1,5%) Perda de libido (5; 1,5%) Humor alterado (4; 1,2%)	Ansiedade (2; 0,6%) Depressão (2; 0,6%) Humor alterado (1; 0,3%)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia (30; 9,0%) Enxaqueca (4; 1,2%)	Desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (3; 0,9%) Distúrbio da atenção (2; 0,6%)
Distúrbios dos olhos		Olho seco (1; 0,3%)
Distúrbios do labirinto e ouvido		Zumbido (1; 0,3%)
Distúrbios cardíacos		Distúrbios inespecíficos do sistema circulatório (1; 0,3%) Palpitações (1; 0,3%)
Distúrbios vasculares		Hipotensão (1; 0,3%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		Dispneia (1; 0,3%)
Distúrbios gastrointestinais	Náusea (14; 4,2%) Dor abdominal ^{II} (12; 3,6%) Flatulência (10; 3,0%) Distensão abdominal (4; 1,2%) Vômito (4; 1,2%)	Diarreia (2; 0,6%) Constipação (2; 0,6%) Desconforto abdominal (2; 0,6%) Inflamação gastrointestinal ^{III} (2; 0,6%) Gengivite (1; 0,3%)
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Acne (17; 5,1%) Alopecia (5; 1,5%)	Pele seca (3; 0,9%) Hiperidrose (2; 0,6%) Prurido (2; 0,6%) Hirsutismo (1; 0,3%) Onicólise (1; 0,3%) Caspa (1; 0,3%) Dermatite (1; 0,3%) Crescimento anormal de pelos (1; 0,3%) Reação de fotossensibilidade (1; 0,3%) Distúrbio de pigmentação (1; 0,3%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Dor nas costas (4; 1,2%)	Dor nos ossos (1; 0,3%) Espasmos musculares (1; 0,3%) Dor na extremidade (1; 0,3%) Peso nas extremidades (1; 0,3%)
Distúrbios renais e urinários		Infecção do trato urinário ^{IV} (2; 0,6%)

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Desconforto das mamas ^V (15; 5,4%) Cisto ovariano ^{VI} (10; 3,0%) Fogachos (9; 2,7%) Sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento ^{VII VIII} (5; 1,5%)	Candidíase vaginal (3; 0,9%) Ressecamento vulvovaginal ^{IX} (3; 0,9%) Corrimento genital ^X (2; 0,6%) Dor pélvica (2; 0,6%) Vulvovaginite atrófica (1; 0,3%) Massa mamária (1; 0,3%) Doença fibrocística da mama (1; 0,3%) Endurecimento da mama (1; 0,3%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Condições astênicas ^{XI} (10; 3,0%) Irritabilidade (5; 1,5%)	Edema ^{XII} (2; 0,6%)

* Foi utilizado o termo MedDRA (versão 11.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação adversa. Sinônimos ou condições relacionadas não estão listados, mas também devem ser considerados.

^I distúrbios do sono consistem em distúrbio do sono (5; 1,5%), insônia (2; 0,6%)

^{II} dor abdominal consiste em dor no abdome (5; 1,5%), dor no abdome inferior (5; 1,5%), dor no abdome superior (2; 0,6%)

^{III} inflamação gastrointestinal consiste de inflamação gastrointestinal (1; 0,3%), gastrite (1; 0,3%)

^{IV} infecção do trato urinário consiste em infecção do trato urinário (1; 0,3%), cistite (1; 0,3%)

^V desconforto das mamas consiste em desconforto das mamas (11; 3,3%), ingurgitamento das mamas (4; 1,2%), dor nas mamas (3; 0,9%)

^{VI} cisto ovariano consiste em cisto ovariano (9; 2,7%), cisto ovariano hemorrágico (1; 0,3%)

^{VII} sangramento vaginal/uterino incluindo gotejamento consiste de sangramento uterino disfuncional (1; 0,3%), metrorragia (1; 0,3%), menorragia (1; 0,3%), hemorragia uterina (1; 0,3%), hemorragia vaginal (1; 0,3%)

^{VIII} de acordo com os registros de sangramento, ocorreram irregularidades no sangramento menstrual mais frequentemente, mas de modo geral, não foram relatados como reação adversa pelas pacientes. Vide texto abaixo da tabela 1 para mais informações.

^{IX} ressecamento vulvovaginal consiste de ressecamento vulvovaginal (2; 0,6%), ressecamento da mucosa (1; 0,3%)

^X corrimento genital consiste de corrimento genital (1; 0,3%) e corrimento vaginal (1; 0,3%)

^{XI} condições astênicas consistem em fadiga (6; 1,8%), astenia (2; 0,6%), mal-estar (2; 0,6%)

^{XII} edema consiste de edema (1; 0,3%), edema facial (1; 0,3%)

- Irregularidades do sangramento uterino

Os padrões de sangramento menstrual foram avaliados sistematicamente utilizando os diários das pacientes, e foram analisados utilizando o método do período de referência de 90 dias (OMS). Durante o primeiro período de referência (por exemplo, primeiros 90 dias de tratamento com dienogeste): os seguintes padrões de sangramento foram observados (n = 290; 100%): amenorreia (1,7%), sangramento pouco frequente (27,2%), sangramento frequente (13,4%), sangramento irregular (35,2%), sangramento prolongado (38,3%), sangramento normal, isto é, nenhuma das categorias anteriores (19,7%)^{XIII}. Durante o quarto período de referência os seguintes padrões de sangramento foram observados (n = 149; 100%): amenorreia (28,2%), sangramento pouco frequente (24,2%), sangramento frequente (2,7%), sangramento irregular (21,5%), sangramento prolongado (4,0%), sangramento normal, isto é, nenhuma das categorias anteriores (22,8%)^{XIII}. Alterações nos padrões de sangramento menstrual foram relatados apenas ocasionalmente como reações adversas pelas pacientes (veja Tabela 1).

^{XIII} Totaliza mais de 100% porque uma paciente pode ser enquadrada em mais de uma categoria simultaneamente, por exemplo “sangramento frequente” e “sangramento irregular”.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Estudos de toxicidade aguda realizados com dienogeste não indicaram risco de efeitos adversos agudos em caso de ingestão inadvertida de múltiplas doses terapêuticas diárias. Não há antídoto específico. Vinte a 30 mg de dienogeste

por dia (dose 10 a 15 vezes mais elevada do que dienogeste) por mais de 24 semanas de uso foram muito bem toleradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

M.S.: 1.0043.1109

Responsável Técnica.: Dra. Sônia Albano Badaró
CRF-SP n.º: 19.258

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/06/2014.

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castelo Branco, Km 35,6 - Itapevi – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

 **Eurofarma**
euroatende@eurofarma.com.br

CENTRAL DE ATENDIMENTO
0800-704-3876

DEFICIENTE AUDITIVO/FALA
0800-771-1903

PAPEL



RECICLÁVEL

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/03/2015	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	2 mg comprimido revestido