dienogeste

Bula para o profissional de saúde

Comprimido revestido

2 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

dienogeste
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido 2 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 2 mg contém:
dienogeste ..... 2 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido
*Excipiente: dextroalfatocoferol, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro preto, amarelo de quinolina, mica e polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento da endometriose.

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 em comparação ao placebo (Δ = 12,3 mm; IC de 95%: 6,4–18,1; $p < 0,0001$) e redução clinicamente significativa da dor em comparação com os valores iniciais (redução média = 27,4 mm ± 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 ± 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 leuprorrelina (AL) incluindo 120 pacientes em tratamento com dienogeste. A DPAE também foi avaliada por meio de EVA (0–100 mm). Foi observada redução clinicamente significativa da dor em comparação aos valores iniciais em ambos os grupos de tratamento (dienogeste: 47,5 ± 28,8 mm versus AL: 46,0 ± 24,8 mm). Foi demonstrada não-inferioridade de dienogeste versus o AL com base 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.
A eficácia de dienogeste foi demonstrada no tratamento dos sintomas relacionados à endometriose (dor pélvica, dismenorreia e dispareunia) em um estudo de 12 meses, com 111 meninas adolescentes (após menarca, entre 12 a 18 anos de idade).

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*.

Mecanismo de ação
O dienogeste age na endometriose reduzindo a produção endógena de estradiol e desta forma, suprimindo os efeitos tróficos deste hormônio tanto sobre o endométrio eutópico quanto no ectópico. Quando administrado continuamente, o dienogeste leva a um ambiente endócrino hipoestrogênico, hipergestagênico, causando inicialmente decidualização do tecido endometrial e, em seguida, atrofia das lesões endometrióticas. Propriedades adicionais, tais como efeitos imunológicos e antiangiogênicos, 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 adultas antes e após 6 meses do tratamento e não houve redução na média da DMO. Em um estudo de 12 meses, envolvendo 103 adolescentes, a alteração relativa média na DMO da coluna lombar (L2-L4) a partir da linha de base foi de -1,2%. Em um subgrupo de pacientes DMO reduzida, foi realizada uma avaliação de acompanhamento seis meses após o fim do tratamento que mostrou aumento na DMO em direção aos valores basais.
Não foi observado impacto significativo nos parâmetros laboratoriais padrão, incluindo hematologia, bioquímica do sangue, enzimas hepáticas, lipídeos e hemoglobina glicosilada (HbA1C) durante o tratamento com dienogeste até 15 meses (n = 168).

- Propriedades farmacocinéticas
Absorção
O dienogeste administrado por via oral é rapidamente e quase completamente absorvido.
Concentrações séricas máximas de 47 ng/mL são alcançadas em aproximadamente 1,5 horas após ingestão de dose única. A biodisponibilidade é de cerca de 91%. A farmacocinética do dienogeste é proporcional à dose no intervalo de 1 a 8 mg.

-Distribuição
O dienogeste liga-se à albumina sérica e não se liga à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) nem à globulina de ligação dos corticoides (CBG). Dez por cento do total das concentrações séricas do medicamento é representado pelo esteroide livre e 90% pelo esteroide ligado de forma não específica à albumina.

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

Metabolismo / Biotransformação
O dienogeste é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo dos esteroides, com a formação de metabólitos em sua maior parte endocrinologicamente inativos.
Com base em estudos in vitro e *in vivo*, a enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) é a principal enzima envolvida no metabolismo do dienogeste. Os metabólitos são excretados muito rapidamente e a fração predominante no plasma é a forma inalterada do dienogeste.

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

Eliminação / Excreção
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 seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução. No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes desses hormônios.

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 a paciente apresente 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 hepatopatia 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.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar o tratamento com dienogeste, deve-se excluir a possibilidade de gravidez (vide subitem abaixo - Gravidez, lactação e fertilidade).
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 descritos abaixo esteja presente ou se agrave, deve-se analisar individualmente a relação risco/benefício antes de iniciar ou continuar o tratamento com dienogeste.

- Distúrbios circulatórios

A partir de estudos epidemiológicos, há pouca evidência de associação entre o uso de medicamentos contendo somente progestógeno e o risco aumentado de infarto do miocárdio ou tromboembolismo cerebral. O risco de eventos cerebrais e cardiovasculares está mais 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 risco levemente aumentado de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), sem significância estatística, associado ao uso de medicamentos contendo somente progestógeno. Fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV) geralmente reconhecidos 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 eletiva, com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o tratamento até que sejam decorridas 2 semanas após a recuperação completa da mobilidade.

O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado.
O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso haja suspeita ou sintomas de evento trombótico venoso ou arterial.

- Tumores

Em uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos foi relatado leve aumento do risco relativo (RR = 1,24) de câncer de mama diagnosticado em usuárias de contraceptivos orais (COs), principalmente aqueles contendo a combinação progestógeno-estrogênio. O excesso de risco desaparece gradualmente ao longo dos 10 anos subsequentes à suspensão do contraceptivo oral combinado (COC). Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o aumento de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. 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 relação causal. O padrão observado de aumento de risco pode ser devido ao diagnóstico mais precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias habituais 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 provocaram hemorragias intraabdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial em caso de dor abdominal superior intensa, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal em usuárias de dienogeste.

- Alterações no padrão de sangramento
O tratamento com dienogeste afeta o padrão de sangramento menstrual na maioria das mulheres (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Sangramento uterino, por exemplo, em mulheres com adenomiose ou leiomiomatose uterinas, pode ser agravado pelo 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.

- Alterações na Densidade Mineral Óssea (DMO)
O uso de dienogeste em adolescentes (12 a 18 anos), durante um período de tratamento de 12 meses, foi associado com uma redução média de 1,2% na Densidade Mineral Óssea (DMO) na coluna lombar. Após a interrupção do tratamento, a DMO voltou a aumentar nestas pacientes.
A perda de DMO é particularmente preocupante durante a adolescência e início da fase adulta, período crítico de formação óssea. Não se sabe se a diminuição da DMO nesta população irá diminuir o pico de massa óssea e aumentar o risco de fraturas na vida adulta (vide itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Pacientes pediátricos e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas - Dados de segurança).
Portanto, o médico deve avaliar os benefícios de dienogeste contra os possíveis riscos para cada paciente adolescente individualmente, considerando também a presença de fatores de risco significativos para osteoporose (por exemplo, doença óssea metabólica, histórico familiar de osteoporose, índice de massa corporal baixo ou distúrbios alimentares, tais como anorexia nervosa ou bulimia, uso crônico de medicamentos que podem reduzir a massa óssea, por exemplo anticonvulsivantes ou corticosteroides, fratura prévia por trauma leve, abuso de álcool e/ou tabagismo).
A ingestão adequada de cálcio e vitamina D, seja a partir da dieta ou de suplementos, é importante para a saúde óssea de mulheres de todas as idades.
Não foi observada diminuição da DMO em adultos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- 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 que ocorreram durante gravidez ou 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 cloasma, principalmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol à radiação ultravioleta durante o tratamento com dienogeste.
Podem ocorrer folículos ovarianos persistentes (frequentemente referidos como cistos funcionais de ovário) 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 reinstituição do uso de dienogeste, considerando os itens descritos nos itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Estes acompanhamentos devem ser repetidos regularmente durante o tratamento de dienogeste. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser individualizadas para cada mulher, mas em geral, devem dedicar atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, e incluir citologia cervical.

- **Gravidez, lactação e fertilidade**
- **Gravidez**
Dados sobre o uso de dienogeste em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais e dados de mulheres expostas ao dienogeste durante a gestação não revelaram riscos especiais para a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o nascimento ou o desenvolvimento pós-natal para humanos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 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.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Categoria B de risco na gravidez:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**
O tratamento com dienogeste durante a lactação não é recomendado. 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- **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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Com base nos dados disponíveis, o ciclo menstrual retorna ao normal no período de 2 meses após a interrupção do tratamento com dienogeste.

- **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**
Não são conhecidos.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes amarelo de quinolina, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

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

- **Efeitos de outros medicamentos sobre dienogeste**
As progestinas, incluindo o dienogeste, são metabolizadas principalmente pela enzima 3A4 do sistema do citocromo P450 (CYP 3A4) localizado na mucosa intestinal e no fígado. Portanto, indutores ou inibidores do CYP3A4 podem afetar o metabolismo de um progestógeno.

A depuração aumentada de hormônios sexuais devido à indução enzimática pode diminuir o efeito terapêutico de dienogeste e resultar em reações adversas, tais como, alterações no perfil de sangramento uterino.

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

- Substâncias que aumentam a depuração de hormônios sexuais (redução da eficácia pela indução enzimática), por exemplo:
A fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo erva-de-São João.
A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. De modo geral, observa-se indução enzimática máxima dentro de algumas semanas. Após a interrupção do tratamento a indução enzimática pode ser mantida durante aproximadamente 4 semanas.
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 causou quedas significativas das concentrações no estado de equilíbrio e nas 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 efeitos variáveis na depuração de hormônios sexuais, por exemplo:
Quando coadministrados com hormônios sexuais, muitos inibidores das proteases e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV), podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas da progestina. Em alguns casos, estas alterações podem ser clinicamente relevantes.

- Substâncias que diminuem a depuração de hormônios sexuais (inibidores enzimáticos)
O dienogeste é um substrato da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP).

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toranja (*grapefruit*) podem aumentar as concentrações plasmáticas desta progestina.
Em um estudo que investigou o efeito de inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina) na combinação valerato de estradiol/dienogeste, os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio de dienogeste aumentaram. A coadministração com o potente inibidor cetoconazol resultou em aumento de 2,86 vezes da ASC (0-24 h) de dienogeste, no estado de equilíbrio para o dienogeste. Quando coadministrado com o inibidor moderado eritromicina, a ASC (0-24 h) de dienogeste no estado de equilíbrio aumentou em 1,62 vezes. A relevância clínica destas interações é desconhecida.

- Efeitos do dienogeste em 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 pelo citocromo P450.

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

- Outras formas de interação
O uso de progestinas pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, da tireoide, das funções 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 laboratoriais permanecem dentro da faixa normal.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características do produto: comprimido revestido circular, biconvexo, verde brilhante e sem vinco.

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**
Pacientes pediátricas
Este medicamento não é indicado para crianças e jovens antes da menarca.
A eficácia de dienogeste foi demonstrada no tratamento de dor pélvica associada a endometriose em pacientes adolescentes (12 a 18 anos), com perfil geral de segurança e tolerabilidade favorável.
O uso de dienogeste em adolescentes, durante um período de tratamento de 12 meses foi associado com uma redução média da Densidade Mineral Óssea (DMO) da coluna lombar de 1,2%. Após a interrupção do tratamento, a DMO voltou a aumentar nestas pacientes. A perda da DMO é particularmente preocupante durante a adolescência e início da fase adulta, período crítico de formação óssea. Não se sabe se a diminuição da DMO nesta população irá diminuir o pico de massa óssea e aumentar o risco de fraturas futuras na vida adulta.
Portanto, o médico deve avaliar os benefícios de dienogeste contra os possíveis riscos para cada paciente adolescente individualmente (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- **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 (vide item 4. 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 ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
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%).

- Lista tabulada das reações adversas
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 comum (≥ 1/100 a < 1/10) e incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)*. As frequências estão baseadas nos dados agrupados de 4 estudos clínicos, incluindo 332 pacientes (100,0%).

Tabela 1. Frequência relativa categorizada de mulheres (número e % de mulheres) com reações adversas ao medicamento, por MedDRA SOC, grupo de 2 mg de dienogeste - com base em dados agrupados de quatro ensaios clínicos, incluindo 332 pacientes (100%).

Classificação por sistema corpóreo	Comum	Incomum

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%) Distúbios 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%) Oscilações de humor (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 oculares		Ressecamento dos olhos (1; 0,3%)
Distúrbios auditivos e do labirinto		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 do mediastino		Dispneia (1; 0,3%)
Distúrbios gastrintestinais	Náuseas (14; 4,2%) Dor abdominal[II] (12; 3,6%) Flatulência (10; 3,0%) Distensão abdominal (4; 1,2%) Vômitos (4; 1,2%)	Diarreia (2; 0,6%) Constipação (2; 0,6%) Desconforto abdominal (2; 0,6%) Inflamação gastrintestinal[III] (2; 0,6%) Gengivite (1; 0,3%)
Distúrbios da pele e dos 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 músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas (4; 1,2%)	Dor óssea (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] (18; 5,4%) Cisto ovariano[VI] (10; 3,0%) Ondas de calor (9; 2,7%) Sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento (*spotting*)[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%) Nódulo(s) mamário(s) (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 abdominal inferior (5; 1,5%), dor abdominal superior (2; 0,6%)
III inflamação gastrintestinal consiste em inflamação gastrintestinal (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 nas mamas consiste em desconforto nas 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 (*spotting*) 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 vaginal (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%)

Descrição das reações adversas selecionadas
- 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 (vide 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”.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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. 20 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1109

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 – Itapevi – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/11/2025.





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/03/2015	0206163155	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 2 mg
03/11/2016	2447683168	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O que devo saber antes de usar este medicamento	VPS	Comprimido revestido 2 mg
30/12/2016	2676062162	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2.Resultados de eficácia 3.Característica s farmacológicas 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 9.Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 2 mg
29/11/2019	3300813192	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/09/2018	0923480/18 -2	11106 – RDC 73/2016 - GENÉRICO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	04/11/2019	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimido revestido 2 mg
24/01/2020	0236890201	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3.Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9.Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 2 mg
22/02/2021	0706939211	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do Medicamento 9.Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 2 mg
28/10/2021	4263855/21-3	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	Comprimido revestido 2 mg

							9. Reações adversas - Dizeres legais		
10/02/2022	0506061/22-1	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações - Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 2 mg
21/01/2026	0065509/26-9	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 2 mg
Não aplicável	Não aplicável	10452 - GENÉRICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Composição 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e modo de usar Dizeres legais 9.Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 2 mg