

DONABEL 2/1 ®
Dienogest 1 mg /Estradiol valerato 2 mg
Envase con 28 Comprimidos Recubiertos



Composición: Cada comprimido de DONABEL 2/1 ® contiene: 2 mg de dienogest y 1 mg de estradiol valerato. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona K30 y estearato de magnesio (E470b). Los componentes del recubrimiento del comprimido son Polivinil alcohol, Dióxido de titanio (E171), Macrogol / PEG 3350, Talco (E553b), Óxido de hierro negro (E172), Óxido de hierro rojo (E172).

Acción Terapéutica: Donabel® está indicado como terapia hormonal sustitutiva (THS). Contiene dos tipos de hormonas femeninas, un estrógeno y un progestágeno. Donabel® se usa en mujeres posmenopáusicas que tuvieron su último periodo natural hace al menos 12 meses, y que aún tienen útero.

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas, código ATC: G03FA

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: *Estradiol valerato:* El componente activo, 17β-estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia. *Dienogest:* dienogest es un derivado de la nortestosterona, con una afinidad in vitro por el receptor de progesterona 10-30 veces menor que otros progestágenos sintéticos. Datos in vivo en animales demostraron una fuerte actividad progestágena. Dienogest no tiene una actividad significativa androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide in vivo. Puesto que los estrógenos favorecen el engrosamiento del endometrio, la falta de oposición estrogénica aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. La adición de un progestágeno reduce significativamente, pero no elimina, el riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no histerectomizadas. Información de ensayos clínicos: Alivio de los síntomas por déficit de estrógenos y patrones de sangrado. Durante las primeras semanas de tratamiento se logró un alivio de los síntomas menopáusicos. Durante los meses 10-12 de tratamiento se observó amenorrea en el 83-86 % de las mujeres. En el 28-33 % de las mujeres apareció hemorragia por disrupción y/o manchado durante los tres primeros meses de tratamiento, y en el 14-17 % durante los meses 10-12 de tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas: *Estradiol Valerato:* Tras su administración oral, el estradiol valerato se absorbe completamente. La descomposición en estradiol y ácido valérico tiene lugar durante la absorción por la mucosa intestinal o durante el proceso de primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol natural y a sus metabolitos, estrona y estriol. El ácido valérico sufre una metabolización muy rápida. Tras su administración oral, el 3-6 % de la dosis queda directamente biodisponible como estradiol. Con la administración de 2 mg de valerato de estradiol se alcanzan niveles plasmáticos elevados en los 30-60 minutos siguientes. La concentración sérica alcanza su valor máximo tras 2-10 h, con una relación de estrona/estradiol de 4:1. La semivida plasmática del estradiol circulante es de aproximadamente 90 minutos. Sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, y sólo alrededor del 10 % se excreta en las heces. Después de administraciones diarias repetidas de Donabel®, la concentración media mantenida (en estado de equilibrio) de estradiol es de aproximadamente 61 pg/ml. La C_{máx} es 105 pg/ml y la concentración mínima (valle) es de 51 pg/ml. *Dienogest:* se absorbe de forma rápida y prácticamente completa, con una biodisponibilidad absoluta Superior al 90 %. Las concentraciones plasmáticas máximas después de la administración oral se alcanzan después de aproximadamente 1-2 h. Después de administraciones repetidas de Donabel® una vez al día, la concentración media mantenida (en estado de equilibrio) de Dienogest es de aproximadamente 26 ng/ml. La C_{máx} es 66 ng/ml y la concentración mínima (valle) es de 11 ng/ml. Dienogest presenta una fijación a proteínas de aproximadamente el 90 %. No se fija a proteínas de transporte específicas como la SHBG y la CBG. La semivida plasmática de dienogest oscila entre 6,5 y 12 h. Por tanto, dienogest se acumula de forma muy ligera tras tres ciclos de tratamiento (factor de acumulación basado en AUC (0-24h)=1,3). El aclaramiento total (Cl/F) de dienogest tras la administración oral de Donabel® en mujeres postmenopáusicas es de aproximadamente 3,2 l/h. Aproximadamente el 86 % de la dosis administrada se elimina en los 6 días siguientes a la ingesta, y aproximadamente el 60 % en 24 h. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis, dentro del

rango de dosis de 1-8 mg. Tras la administración repetida de Donabel® una vez al día, se alcanza un nivel estable con la 3ª administración, con concentraciones medias de aproximadamente 26 ng/ml. La farmacocinética de dienogest tras la administración repetida de Donabel® puede predecirse a partir de la farmacocinética de una única dosis. Dienogest se metaboliza predominantemente mediante hidroxilación y conjugación, con formación de metabolitos endocrinológicamente en su mayor parte inactivos. Estos metabolitos sufren un aclaramiento plasmático rápido, de forma que en el plasma humano no se observa ningún metabolito importante además del dienogest inalterado. No se dispone de información farmacocinética sobre Donabel® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con más de un año de postmenopausia y que tienen su útero. La experiencia con el uso de este fármaco en mujeres mayores de 65 años es limitada.

Posología y forma de administración: *Para uso oral.* Como empezar a tomar Donabel® en mujeres que no están recibiendo terapia hormonal sustitutiva (THS) o que se cambian desde otro medicamento para THS combinada continua, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento. En mujeres que se cambian desde una pauta de THS secuencial continua, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente a la terminación de la pauta anterior. En mujeres que se cambian desde una pauta de THS cíclica, el tratamiento debe iniciarse el día siguiente al período libre de tratamiento. *Posología:* Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento. *Forma de administración:* Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir sangrado. Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, Donabel® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Las siguientes enfermedades se presentan con más frecuencia en mujeres que usan THS en comparación con las mujeres que no toman THS: cáncer de mama, crecimiento anormal o cáncer de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial o cáncer), cáncer de ovario, coágulos de sangre en las venas de las piernas o pulmones (tromboembolismo venoso), enfermedad cardíaca. Accidente cerebrovascular, probable pérdida de memoria si la THS se ha iniciado después de los 65 años de edad. La siguiente lista de efectos adversos se ha relacionado con el uso de Donabel® I: *Efectos adversos más frecuentes:* sangrado inesperado parecido a la regla, tensión mamaria, dolor mamario, engrosamiento de la pared interna del útero, inflamación de los genitales, inflamación de las mamas, sofocos. cambios en el peso corporal, infección por hongos *Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):* insomnio, nerviosismo, inflamación de las venas, coágulo de sangre en las venas (dolor en la pierna), venas dolorosas, estreñimiento, hinchazón abdominal (gases), inflamación del estómago, aumento de la sudación, pérdida de cabello, una variedad de trastornos de la piel como exantema, eczema y dermatitis parecida al acné, cambios en la secreción vaginal, bultos en las mamas (enfermedad fibroquística), reacciones alérgicas, retención de líquidos en las piernas, alteración de las grasas en la sangre, aumento de la glucosa en sangre, cambios en el deseo sexual, calambres musculares, anemia *Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes):* Depresión, trastornos visuales, palpitaciones, indigestión, alteración de los enzimas hepáticos, aumento de tamaño de los fibroides, aumento del apetito. Los siguientes efectos adversos se han notificado con otras THS: enfermedad de la vesícula biliar, varios trastornos de la piel: decoloración de la piel especialmente en la cara o cuello, conocida como “manchas del embarazo”(cloasma), nódulos rojizos dolorosos en la piel (eritema nodoso), erupción cutánea con rojeces en forma de diana o llagas (eritema multiforme) Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contraindicaciones: Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado. Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio). Hemorragia genital no diagnosticada. Hiperplasia de endometrio no tratada. Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio). Trastornos trombofílicos conocidos (por ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina) Patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen. Porfiria. Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y

utilizar maquinaria. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest. Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest. Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Fertilidad, embarazo y lactancia: *Embarazo:* Donabel® no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se está tomando Donabel® debe suspenderse inmediatamente el tratamiento. No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos en los que haya habido exposición a dienogest. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad sobre la reproducción que podría estar relacionada con los efectos progestagénicos de dienogest. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos hasta ahora, en relación con la exposición fetal inadvertida a combinaciones de estrógenos con otros progestágenos, no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico. *Lactancia:* Donabel® no está indicado durante la lactancia. **Sobredosis:** Los estudios de toxicidad aguda indicaron que incluso en el caso de ingesta inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda. La sobredosis puede producir náuseas y vómitos y causar hemorragia por privación en algunas mujeres. No existe un antídoto específico. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación.

Presentaciones: Naturaleza y contenido del envase: Los comprimidos de Donabel® son comprimidos recubiertos redondos, brillantes, de color rosa claro. Se suministran en un envase blíster con 28 comprimidos con los días de la semana impresos en el blíster.