



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-15505583-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-15505583-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUTENYL / ACETATO DE NOMEGESTROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACETATO DE NOMEGESTROL 5 mg; aprobado por Certificado N° 44.861.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LUTENYL / ACETATO DE NOMEGESTROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACETATO DE NOMEGESTROL 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-31859668-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-31859896-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°44.861, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-15505583-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.17 20:00:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.17 20:00:48 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LUTENYL
ACETATO DE NOMEGESTROL
Comprimidos

Elaborado en Mónaco

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada comprimido contiene:
Nomegestrol Acetato 5,00 mg
Excipientes c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

¿Qué contiene este folleto?:

- 1. ¿Qué es Lutenyl y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué debo saber antes de tomar Lutenyl?**
- 3. ¿Cómo tomar Lutenyl?**
- 4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?**
- 5. ¿Cómo conservar Lutenyl?**

1. ¿Qué es Lutenyl y para qué se utiliza?

Lutenyl es un progestágeno, una sustancia que tiene la misma acción que la progesterona, una hormona natural presente en el cuerpo.

El Lutenyl se utiliza:

- En mujeres antes de la menopausia, para el tratamiento de trastornos del ciclo menstrual relacionados con una producción insuficiente o nula de progesterona.

Estos trastornos del ciclo pueden ser:

- anomalías en la duración del ciclo menstrual (períodos demasiado juntos o demasiado separados, o incluso ausentes),
- menstruación anormal (demasiado abundante y/o demasiado prolongada), sangrado vaginal irregular (fuera de la menstruación),
- períodos dolorosos,
- trastornos antes de la menstruación como nerviosismo o irritabilidad (síndrome premenstrual),
- dolor en los senos.



- En mujeres posmenopáusicas, en combinación con un estrógeno como parte de un tratamiento para los trastornos de la menopausia (Tratamiento hormonal de la menopausia).

2. ¿Qué debo saber antes de tomar Lutenyl?

Historial médico y seguimiento regular (en el contexto de la TRH)

El uso de TRH conlleva riesgos que deben tenerse en cuenta a la hora de decidir si iniciar o continuar este tratamiento.

Los datos sobre el tratamiento de mujeres que experimentan menopausia temprana (debido a insuficiencia ovárica o cirugía) son limitados. Si tiene una menopausia prematura, los riesgos de usar TRH pueden ser diferentes. Hable con su médico.

Antes de iniciar o reiniciar la TRH, su médico le preguntará sobre su historial médico y el de su familia. Su médico puede decidir examinarlo. El examen puede incluir la palpación de sus senos y/o un examen ginecológico, si es necesario.

Después de iniciar el tratamiento con Lutenyl, debe acudir a su médico para revisiones periódicas (al menos una vez al año). Estas visitas de seguimiento serán una oportunidad para discutir con su médico los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento con Lutenyl.

Hágase exámenes regulares de los senos según lo recomendado por su médico

No tome LUTENYL comprimidos en los siguientes casos:

- Accidentes o antecedentes tromboembólicos arteriales (en particular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Alergia a alguno de los componentes del medicamento
Si existe o hay antecedentes de meningioma (un tumor generalmente benigno del tejido entre el cerebro y el cráneo). Contacte a su médico en caso de dudas.
- sangrado ginecológico de causa desconocida. Solo tome Lutenyl después de que su médico haya investigado la causa del sangrado inesperado, y solo si y solo según lo prescrito por el médico. Nunca tome Lutenyl por su propia iniciativa;
- si tiene (o ha tenido alguna vez) un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo de la pierna (flebitis), pulmón (embolia pulmonar), corazón (infarto de miocardio, angina de pecho), cerebro (apoplejía cerebral) u otro órgano;
- si padece o ha padecido cáncer de mama o un tumor cerebral, o si se sospecha de cáncer de mama o un tumor cerebral;
- si tiene cáncer que es sensible a los estrógenos, como cáncer del revestimiento del útero (endometrio), o si sospecha este tipo de cáncer;
- si tiene un engrosamiento excesivo del revestimiento del útero sin tratar (hiperplasia endometrial);
- si tiene un trastorno hemorrágico (trastorno trombofílico como proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina);
- si tiene o ha tenido una enfermedad hepática y su prueba de función hepática todavía no ha vuelto a la normalidad;



- si tiene un problema de la sangre hereditario (que se da en familias) raro llamado “porfiria”;

Si alguno de los problemas anteriores ocurre por primera vez durante el tratamiento con Lutenyl, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Lutenyl si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes problemas, ya que pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con Lutenyl. Si este es el caso, necesitará ver a su médico más a menudo para chequeos.

Puede ser necesario un examen médico completo antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento.

Dígale a su médico si detecta:

- fibras uterinas
- crecimiento del revestimiento uterino fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de engrosamiento excesivo del revestimiento uterino (hiperplasia endometrial)
- mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre (ver párrafo “Coágulos de sangre en las venas (trombosis)”)
- mayor riesgo de desarrollar un cáncer sensible a los estrógenos (por ejemplo, tener una madre, hermana o abuela que tuvo cáncer de mama)
- Alta presión sanguínea
- problema hepático, por ejemplo, tumor benigno
- diabetes
- cálculos biliares
- migrañas o fuertes dolores de cabeza
- enfermedad del sistema inmunitario que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico o LES)
- epilepsia
- asma
- enfermedad que afecta el tímpano y la audición (otosclerosis)
- nivel muy alto de grasa en la sangre (triglicéridos)
- retención de líquidos debido a problemas cardíacos o renales

El uso de acetato de nomegestrol se ha asociado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente cuando lo usa durante mucho tiempo (varios meses o años). Si se le diagnostica un meningioma, su médico interrumpirá su tratamiento con Lutenyl (ver sección "No tome Lutenyl"). Si nota síntomas como cambios en la visión (por ejemplo, visión doble o borrosa), pérdida de audición o zumbido en los oídos, pérdida del sentido del olfato, dolor de cabeza que empeora con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones, debilidad en brazos o piernas, debe informar a su médico inmediatamente.

Deje de tomar Lutenyl y consulte a un médico inmediatamente si nota algo de lo siguiente mientras está bajo tratamiento:

- cualquiera de los problemas mencionados en el párrafo 'No tome Lutenyl'.



- coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia). Esto puede ser un signo de enfermedad hepática.
- un aumento significativo de la presión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, fatiga, mareos)
- dolores de cabeza similares a la migraña, que ocurren por primera vez
- está embarazada
- tiene signos de un coágulo de sangre, como:
 - hinchazón dolorosa y enrojecimiento en las piernas
 - dolor torácico repentino
 - dificultades para respirar
 - alteraciones visuales
 - dolor en las pantorrillas

Para más información, consulte el párrafo “Coágulos de sangre en las venas (trombosis)”.

Nota: Lutenyl no es un anticonceptivo. Si han pasado menos de 12 meses desde su último período o si tiene menos de 50 años, es posible que deba usar métodos anticonceptivos adicionales para evitar el embarazo. Pídele consejos a tu médico.

TRH con Lutenyl y cáncer

Engrosamiento excesivo del revestimiento uterino (hiperplasia endometrial) y cáncer del revestimiento uterino (cáncer endometrial)

Tomar TRH con estrógenos solos puede aumentar el riesgo de engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio).

Tomar un progestágeno además del estrógeno la protege de este mayor riesgo.

Comparativo

Entre las mujeres que todavía tienen su útero y no toman TRH, en promedio 5 de cada 1000 serán diagnosticadas con cáncer de endometrio entre las edades de 50 y 65 años.

Entre las mujeres de 50 a 65 años que todavía tienen el útero y toman TRH con estrógenos solos, entre 10 y 60 mujeres de cada 1000 serán diagnosticadas con cáncer de endometrio (es decir, entre 5 y 55 casos adicionales), dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento.

Agregar un progestágeno a la TRH con estrógenos solos reduce significativamente el riesgo de cáncer de endometrio.

Cáncer de mama

Existe evidencia que sugiere que tomar una terapia combinada con un estrógeno y un progestágeno y también posiblemente la TRH con estrógeno solo aumenta el riesgo de cáncer de mama. Este riesgo adicional depende de cuánto tiempo tome la TRH. El aumento del riesgo es visible después de unos 3 años. Sin embargo, vuelve a la normalidad en unos pocos años (5 años como máximo) después de suspender el tratamiento.

Comparativo



En mujeres de 50 a 79 años que no toman TRH, en promedio 9 a 17 de cada 1000 serán diagnosticadas con cáncer de mama en un período de 5 años. Entre las mujeres de 50 a 79 años que toman TRH con estrógenos y progestágenos durante más de 5 años, el número de casos oscila entre 13 y 23 por cada 1000 usuarias (es decir, 4 a 6 casos adicionales).

Palpe sus senos regularmente. Consulte a su médico si nota algún cambio como:

- alteraciones en la piel
- cambios en el pezón
- un bulto visible o palpable

Es recomendable participar en un programa de detección de cáncer de mama. Informe al médico que está siendo tratado con Lutenyl u otra terapia de reemplazo hormonal.

Cáncer de ovarios

El cáncer de ovario es raro. Se ha informado un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario en mujeres que toman TRH durante al menos 5 a 10 años.

En mujeres de 50 a 69 años que no toman TRH, en promedio alrededor de 2 de cada 1000 serán diagnosticadas con cáncer de ovario durante un período de 5 años. Entre las mujeres que toman TRH durante 5 años, se notifican de 2 a 3 casos por cada 1000 usuarias (es decir, hasta 1 caso adicional).

Efecto de Lutenyl en el corazón y la circulación

Sangrado inesperado

Si tiene sangrado intermenstrual o inesperado durante el tratamiento con Lutenyl, comuníquese con su médico.

Coágulos de sangre en las venas (trombosis)

El riesgo de coágulos de sangre en las venas es de 1,3 a 3 veces mayor en las usuarias de TRH en comparación con las no usuarias, especialmente durante el primer año de tratamiento.

Los coágulos de sangre pueden ser peligrosos y si uno de estos coágulos viaja a los pulmones, puede causar dolor en el pecho, dificultad para respirar, desmayos o incluso la muerte. Es más probable que se formen coágulos de sangre en las venas con la edad y si alguno de los siguientes se aplica a usted.

Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes:

- no puede caminar o estar de pie durante mucho tiempo debido a una cirugía mayor, lesión o enfermedad (inmovilización prolongada; consulte también la sección 3, Si va a someterse a una cirugía)
- tiene un sobrepeso significativo (IMC > 30 kg/m²)
- tiene un problema de coagulación de la sangre que requiere un tratamiento a largo plazo con un medicamento utilizado para prevenir los coágulos de sangre (anticoagulante)
- usted o alguien cercano a usted ha tenido alguna vez un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES)
- usted tiene cáncer.

Para signos de un coágulo de sangre, ver “Deje de tomar Lutenyl y busque atención médica de inmediato”.

Comparativo

Entre las mujeres de 50 años que no toman ninguna TRH, se espera que, en un período de 5 años, en promedio 4-7 de cada 1000 mujeres desarrollen un coágulo de sangre en una vena.

En mujeres de 50 años que han tomado TRH con estrógenos más progestágenos durante más de 5 años, habrá 9-12 casos por cada 1000 usuarias (es decir, 5 casos adicionales).

Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio)

No hay datos que demuestren que la TRH ayude a prevenir ataques cardíacos. Las mujeres mayores de 60 años que usan TRH combinada tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar enfermedades cardíacas que aquellas que no toman TRH.

Accidente vascular cerebral

El riesgo de sufrir un ictus es casi 1,5 veces mayor entre las usuarias de TRH que entre las demás. El riesgo de accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad. Por lo tanto, el número de casos adicionales de accidente cerebrovascular causados por el uso de TRH aumenta con la edad.

Comparativo

En cuanto a las mujeres de 50 años que no toman TRH, se espera que un promedio de 8 de cada 1000 sufran un accidente cerebrovascular durante un período de 5 años. Entre las mujeres de 50 años que toman TRH, habrá 11 casos por cada 1000 usuarias durante 5 años (es decir, 3 casos adicionales).

Meningiomas

Se han notificado casos de meningiomas (generalmente tumores cerebrales benignos) con nomegestrol (ver sección 4 “¿Cuáles son los posibles efectos adversos?”).

Si se diagnostica un meningioma, se debe suspender el tratamiento con nomegestrol.

Otras enfermedades

La TRH no previene la pérdida de memoria. El riesgo de probable pérdida de memoria puede ser ligeramente mayor en mujeres que comienzan a usar cualquier TRH después de los 65 años.

Pruebas de laboratorio

Si necesita hacerse un análisis de sangre, informe a su médico que está tomando Lutenyl, ya que este medicamento puede influir en los resultados de ciertas pruebas.

Otros medicamentos y Lutenyl

Si está tomando o ha tomado recientemente otro medicamento, incluyendo un medicamento adquirido sin receta, hágaselo saber a su médico.

Algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de Lutenyl, incluidos:



- medicamentos para tratar la epilepsia (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona),
- medicamentos para tratar la tuberculosis u otras enfermedades infecciosas (rifampicina, rifabutina),
- un medicamento para tratar infecciones causadas por hongos microscópicos (greiseofulvina),
- medicamentos para tratar infecciones por VIH (como nevirapina, efavirenz, ritonavir y nelfinavir),
- medicamentos para tratar otras enfermedades infecciosas (como griseofulvina, rifabutina),
- remedios herbales a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Embarazo y lactancia:

Este medicamento no está indicado durante el embarazo.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se da cuenta de que está embarazada mientras está tomando este medicamento, debe interrumpir su tratamiento e informar a su médico.

Este medicamento no está aconsejado durante la lactancia.
Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Luteryl sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Luteryl contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Luteryl?

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico.
Consulte con su médico en caso de duda.

Antes de la menopausia:

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día a tomar del día 15 al 24 inclusive del ciclo.

Durante la menopausia:

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día durante 10 a 14 días al mes en combinación con un estrógeno.

Sin embargo, su médico puede modificar la dosis según la naturaleza de la indicación, es decir, los trastornos que tenga.



Modo de administración

Este medicamento se usa por vía oral.

Duración del tratamiento

Su médico decidirá la duración del tratamiento.

Si necesita operarse

Si va a someterse a una cirugía, informe al cirujano que está tomando Lutenyl. Es posible que deba dejar de tomar Lutenyl de 4 a 6 semanas antes de la operación para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre (ver sección 2, "Coágulos de sangre en las venas"). Pregúntele a su médico cuándo puede comenzar a usar Lutenyl nuevamente.

Si toma más Lutenyl del que debe

Si ha tomado demasiado Lutenyl, comuníquese inmediatamente con su médico. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los **Centros de Toxicología**:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Lutenyl

No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó tomar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El uso de acetato de nomegestrol se ha asociado con el desarrollo de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido entre el cerebro y el cráneo (meningioma), particularmente a dosis altas y durante un período prolongado (varios meses a varios años), siendo la frecuencia raros (ver sección 2 "Advertencias y precauciones").

A veces pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios:

- una modificación de las reglas.
- ausencia de períodos (amenorrea).
- sangrados intermenstruales.

Otros efectos secundarios pueden ocurrir muy raramente:

- una reacción alérgica en la piel (p. ej., picor, enrojecimiento, sarpullido en la piel).
- trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos).
- Accidentes tromboembólicos venosos (como flebitis, embolia pulmonar).



Las mujeres que usan TRH tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar las siguientes condiciones:

- cáncer de mama
- engrosamiento excesivo o cáncer del revestimiento del útero (hiperplasia o cáncer endometrial)
- cáncer de ovarios
- coágulos de sangre en las venas de las piernas o los pulmones (tromboembolismo venoso)
- enfermedad del corazón
- accidente vascular cerebral
- Probable pérdida de memoria si la TRH se inicia después de los 65 años

5. ¿Cómo conservar Lutenyl?

No utilizar LUTENYL comprimidos después de la fecha de vencimiento que figura en la caja.

Conservar al abrigo de la humedad y a temperatura inferior a 30°C.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

Presentación:

Envases con 10, 20, 30 y 60 comprimidos.

Conservación:



Conservar al abrigo de la humedad y a temperatura inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 44.861

ELABORADO POR: 6, Av. Albert II (98000), Mónaco para Laboratoire Theramex.

COMERCIALIZADO POR: IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

DIRECCIÓN TÉCNICA: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN:

[LOGO]

GRANDOSO
Jorge Luis

Digitally signed by GRANDOSO
Jorge Luis
DN: serialNumber=CUIL
20182339483, c=AR,
cn=GRANDOSO Jorge Luis
Date: 2023.02.08 10:48:43 -03'00'

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.02.08 10:49:04
-03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-15505583- IVAX - inf pacientes - Certificado N44.861

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.22 16:26:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.22 16:26:18 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LUTENYL

ACETATO DE NOMEGESTROL
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

ELABORADO EN MONACO

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:
Nomegestrol Acetato 5,00 mg
Excipientes c.s.

Acción terapéutica:

Gestágeno oral. (Código ATC: G03DB04)

Indicaciones:

Indicado en alteraciones ginecológicas debidas a insuficiencia en la fase luteínica:

- Alteraciones de la menstruación o del ciclo: amenorrea secundaria, hemorragia uterina funcional (por ej. en el período perimenopáusico), oligomenorrea, polimenorrea
- Hiperplasia endometrial
- Trastornos premenstruales
- Dismenorreas
- Mastopatías
- Tratamiento de la menopausia (en asociación con estrógenos, para equilibrar algunas de sus acciones)

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales - Progestágenos, código ATC: G03DB04 Progestágeno derivado de la 19-nor-progesterona

Mecanismo de acción

- Administrado del día 15 al 24 inclusive, a la dosis habitual de 5 mg al día, Luteryl suprime el pico ovulatorio de gonadotropinas, reduce los niveles de estrógenos circulantes e impide la secreción de progesterona.

Efectos farmacodinámicos

- Gestágeno, que compensa la deficiencia de progesterona.
La afinidad del acetato de nomegestrol por el receptor de progesterona es 2,5 veces mayor que la de la progesterona.

- Desprovisto de actividades androgénicas, anabólicas, estrogénicas, adrenocorticales; no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, ni con el del agua y electrolitos; no afecta la depuración de bromsulfaleína (BSP).

Eficacia clínica y seguridad

- Todos los estudios clínicos y biológicos revelan una buena tolerancia general y digestiva de Lutenyl sin efectos paralelos indeseables: hormonales, vasculares, hepáticos o metabólicos.

Meningioma

Según los resultados de un estudio de cohorte epidemiológico francés, se observó una asociación dependiente de la dosis acumulada entre el acetato de nomegestrol y la aparición de meningioma. Este estudio se realizó con datos del Seguro de Salud (SNDS - Sistema Nacional de Datos de Salud) e involucró una población de 1.060.779 mujeres que usaban comprimidos de 3,75 - 5 mg de acetato de nomegestrol. Se comparó la incidencia de meningiomas tratados con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de nomegestrol (dosis acumulada > 0,15 g) y mujeres con exposición muy baja a acetato de nomegestrol (dosis acumulada ≤ 0,15 g). Se observó una relación dosis-respuesta acumulativa.

Dosis acumulada de acetato nomegestrol	Tasa de incidencia (en paciente-años)	RH ajustado (95% IC) ^a
Ligeramente expuesto (≤0.15 g)	7,0/100 000	Ref.
Expuesto a > 0,15 g	19,3/100 000	4,5 [3,5-5,7]
De 1,2 a 3,6 g	17,5/100 000	2,6 [1,8-3,8]
De 3,6 a 6 g	27,6/100 000	4,2 [2,7-6,6]
Más de 6 g	91,5/100 000	12,0 [8,8-16,5]

^aRazón de riesgo ajustada por edad (RH); la dosis acumulada y la edad consideradas como variables dependientes del tiempo.

Una dosis acumulada de 1,2 g por ejemplo puede corresponder a 18 meses de tratamiento con 5 mg/día durante 14 días cada mes.

Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos realizados después de la administración de una dosis única indican que:

Absorción

- La absorción digestiva es rápida, el pico plasmático es alrededor de la 2^a hora.

Distribución

- como la progesterona (97,2 a 97,6%), el acetato de nomegestrol se une fuertemente a las albúminas plasmáticas ($97,7 \pm 0,1\%$). No se une a SHBG o CBG.

Biotransformación

- los principales metabolitos son derivados hidroxilo; están parcialmente conjugados (glucuro- y sulfoconjugados); se eliminan principalmente por vía intestinal, parcialmente por vía urinaria.

Eliminación

- la vida media de eliminación es de unas 40 horas.

La buena absorción de Luteryl tras su administración oral, su larga vida media y su eliminación justifican una dosis única diaria.

Posología y forma de administración:

Antes de la menopausia, la posología usual es de 5 mg por día, el tratamiento habitual es de 10 días por ciclo: del 15° al 24° día inclusive.

En la menopausia, de 12 a 14 días por mes, en combinación con un estrógeno.

No obstante, la posología y la duración del tratamiento pueden ser modificadas en función del tipo de indicación y de la respuesta al tratamiento.

El tratamiento con acetato de nomegestrol debe limitarse a la dosis efectiva más baja y la duración más corta.

Población pediátrica

No existe una indicación específica para el uso de Luteryl en niños.

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones son comunes a todos los gestágenos de síntesis:

- Antecedentes de tromboembolismo venoso idiopático o tromboembolismo actual (flebitis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Tromboembolismo arterial reciente o progresivo (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina de pecho);
- Alteraciones o antecedente de enfermedad hepática hasta que las pruebas de función hepática vuelvan a la normalidad
- Sangrados ginecológicos de causa incierta
- Hipersensibilidad a Nomegestrol o a alguno de los componentes
- Presencia o antecedentes de meningiomas
- Historia o sospecha de cáncer de mama o meningioma, excepto en el caso de estado negativo comprobado para los receptores de progesterona.
- Diagnóstico o sospecha de neoplasias dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.

- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

Como parte del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la TRH solo debe iniciarse si los síntomas tienen un impacto negativo en la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos una vez al año y la TRH solo debe continuarse si los beneficios superan los riesgos.

Los datos sobre los riesgos asociados con la TRH en el tratamiento de la menopausia temprana son limitados. Sin embargo, dado el bajo riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el balance beneficio/riesgo puede ser más favorable en estas últimas que en mujeres mayores.

Los estudios clínicos no han demostrado completo efecto antigonaotrófico en todas las pacientes.

En ciertas indicaciones, en particular dismenorrea, hemorragia uterina, amenorrea, es fundamental corroborar el carácter funcional de las alteraciones antes de comenzar el tratamiento.

Se debe interrumpir la administración del medicamento en caso de aparición de: alteraciones oculares tales como pérdida de la visión unilateral, diplopia, lesión vascular de la retina; cefaleas importantes e inhabituales, dolores en la pantorrilla u otros trastornos vasculares, ictericia, alteración del hepatograma, embarazo.

Se deberá ser más cuidadoso en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes, porfiria.

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable realizar evaluación clínica y estudios que aseguren que la paciente no sufre de cáncer de mama, cáncer de cérvix o endometrio.

Monitoreo clínico

Antes de comenzar o reiniciar un tratamiento con terapia de reemplazo hormonal (TRH), es esencial, realizar un control clínico, ginecológico y tener en cuenta las contraindicaciones y precauciones para su uso. Durante el tratamiento, se deben realizar controles periódicos. Los tipos y frecuencia de los controles clínicos dependen de cada paciente.

Las mujeres deben ser informadas de los tipos de cambios en las mamas que pueden ocurrir. Cualquier cambio en la mama deberá ser reportado al médico (ver párrafo referido a mama más abajo). Control clínico y mamografía se deberán realizar acorde a cada caso.

En determinadas indicaciones, como hemorragia uterina, amenorrea, dismenorrea, es necesario realizar previamente una valoración etiológica para asegurar la funcionalidad del cuadro antes de iniciar el tratamiento.

Es particularmente aconsejable asegurar mediante un examen clínico, posiblemente complementado con exámenes adicionales, la ausencia de cáncer de útero (cuello uterino, endometrio) y de mama.

Condiciones que requieren vigilancia

En caso de presencia, antecedentes y/o agravamiento durante el embarazo o tratamiento hormonal previo de alguna de las siguientes condiciones, la paciente debe ser monitoreada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con Luteryl, en particular:

- Leiomioma(mioma uterino) o endometriosis
- Antecedentes o presencia de factores de riesgo tromboembólico (ver el párrafo titulado "Tromboembolismo venoso" más abajo)
- Hipertension arterial
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo: familiar de primer grado o antecedentes familiares de cáncer de seno (vea el párrafo titulado "Cáncer de mama" a continuación);
- Enfermedad hepática (ej: adenocarcinoma)
- Diabetes con o sin arteriopatía
- Cálculos biliares
- Migrañas o dolor de cabeza severo
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver párrafo titulado "Hiperplasia endometrial" a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis.

Inmediata suspensión del tratamiento

El tratamiento debe ser interrumpido de inmediato si aparece:

- Ictericia o cambios en la función hepática
- Cambios significativos en la presión arterial
- Dolor de cabeza atípico (del tipo migrañoso)
- Embarazo.
- Meningioma

Se ha informado de la aparición de meningioma (único y múltiple) con el uso prolongado (varios años) de la tableta de nomegestrol en dosis de 3.75 o 5 mg diarios y superiores. Si se diagnostica un meningioma en un paciente tratado con nomegestrol, se debe suspender el tratamiento.

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio aumenta con la administración de estrógenos solos.

El riesgo de cáncer de endometrio encontrado entre las usuarias de estrógeno solo puede ser de 2 a 12 veces mayor que el de las no usuarias, según la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos. Cuando se suspende el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La combinación cíclica de un progestágeno durante al menos 12 días por mes/por ciclo de 28 días, o la terapia combinada continua de estrógeno y progestágeno en mujeres que no han tenido una histerectomía previene el riesgo adicional asociado con la TRH basada en estrógenos solos.

Metrorragia y Spotting puede ocurrir durante los primeros meses de tratamiento. La aparición de sangrado luego de varios meses de tratamiento o la persistencia del sangrado luego de la suspensión del tratamiento, requiere investigar la causa. Las pruebas diagnósticas pueden incluir biopsia endometrial para descartar malignidad.

Cáncer de mama

Todos los datos sugieren un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TRH combinada de estrógeno y progestágeno y posiblemente también TRH de estrógeno solo, que es una función de la duración de la TRH:

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

Un estudio randomizado, control versus placebo (WHI) y el estudio epidemiológico (MWS), mostraron un incremento de cáncer de mama en mujeres que recibieron estrógenos, estrógenos combinados con progestágenos o tibolona, que se vuelve evidente después de aproximadamente 3 años.

Tratamiento con estrógeno solo

El ensayo WHI no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que se habían sometido a una histerectomía y tomaban TRH solo con estrógenos. La mayoría de los estudios observacionales han encontrado un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, significativamente menor que el observado en usuarias de terapia combinada de estrógeno y progestágeno.

En todas las terapias de TRH, el incremento de los riesgos se vuelve significativo luego del uso prolongado. El riesgo disminuye luego de la cesación del tratamiento y prácticamente desaparece luego de 5 años (máximo 5 años).

La TRH, especialmente la combinación de estrógenos con progestágenos, puede incrementar la densidad de la mama y esto dificultar el diagnóstico de cáncer de mama.

Tromboembolismo Venoso

La terapia de reemplazo hormonal se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) (tanto trombosis venosa profunda como trombosis pulmonar). La ocurrencia de tal evento es más probable durante el primer

año de TRH que después. En mujeres sanas utilizando TRH por 5 años, el número de casos adicionales se estima entre 2 y 6 mujeres por cada 1000 mujeres entre 50 y 59 años y entre 5 y 15 por cada 1000 mujeres entre 60 y 69 años. El embolismo tiende a ocurrir en el primer año de tratamiento.

Los pacientes con enfermedades trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la TRH puede aumentar este riesgo. Por lo tanto, la TRH está contraindicada en estos pacientes.

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No se ha llegado a un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Los pacientes con antecedentes de trombosis venosas recurrentes o con enfermedad trombofílica conocida tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. La TRH puede aumentar este riesgo. Se debe realizar una verificación para determinar cualquier historial personal o familiar de tromboembolismo recurrente o aborto para eliminar cualquier trombofilia subyacente. En estos pacientes, la TRH está contraindicada hasta que se haya realizado una evaluación precisa de los factores trombofílicos o se haya prescrito medicación anticoagulante. En las mujeres que ya toman medicamentos anticoagulantes, la relación riesgo / beneficio de la TRH debe evaluarse cuidadosamente. El riesgo de tromboembolismo se verá aumentado en el caso de traumas, cirugías mayores y reposo prolongado. Para evitar riesgos postoperatorios se deberán tomar medidas preventivas.

En caso de cirugías ortopédicas, en cirugías de miembros inferiores o cirugías abdominales se deberá suspender temporariamente el tratamiento durante un periodo de 4 a 6 semanas previas a la cirugía. El tratamiento sólo podrá reiniciarse cuando la paciente recupere la movilidad normal.

Si ocurriera tromboembolismo se deberá suspender el tratamiento con TRH. Ante la presencia de síntomas sugestivos de trombosis como dolor o inflamación en un miembro o dolor súbito en el pecho, el paciente deberá consultar a su médico.

Enfermedad cardíaca

Los ensayos controlados aleatorios no han demostrado protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad arterial coronaria preexistente que recibieron TRH combinada de estrógeno y progestágeno o estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de enfermedad coronaria durante el uso de THS combinada de estrógeno y progestágeno aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto inicial de enfermedad coronaria depende en gran medida de la edad, el número de casos excesivos asociados con el uso de estrógenos + progestágenos es muy bajo en mujeres sanas que se acercan a la menopausia, pero aumenta con el tiempo a medida que avanza la edad.

Tratamiento con estrógeno solo

Los datos controlados aleatorios no han mostrado un mayor riesgo de enfermedad coronaria en mujeres que se han sometido a una histerectomía y están usando terapia con estrógeno solo.

ACV isquémico

Los tratamientos hormonales a base de estrógenos solos o combinados estrógenos-progestágenos se asocian con un aumento de hasta 1,5 veces el riesgo de accidente vascular isquémico. El riesgo relativo no varía con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Por el contrario, dado que el riesgo inicial de ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo global de ictus en usuarias de TRH aumenta con la edad.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de productos de TRH con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de TRH combinada de estrógeno y progestágeno puede conferir un riesgo similar o ligeramente inferior.

Meningioma

Se han notificado casos de meningiomas (únicos y múltiples) con el uso de acetato de nomegestrol, particularmente a dosis altas y durante un período prolongado (de varios meses a varios años). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas de acuerdo con la práctica clínica. Si a un paciente se le diagnostica meningioma, se debe suspender cualquier tratamiento que contenga acetato de nomegestrol como medida de precaución.

Existe alguna evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de nomegestrol.

Otras precauciones

El estrógeno puede inducir la retención de líquidos; por lo tanto, los pacientes con enfermedades cardíacas o renales deben ser monitoreados de cerca.

Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas de cerca durante la terapia de reemplazo hormonal o de estrógenos, ya que se han informado casos raros de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis con la terapia de estrógenos en estas condiciones.

Durante el tratamiento con estrógenos, se observa un aumento en los niveles plasmáticos en la TBG (globulina fijadora de tiroides), lo que lleva a un aumento en

los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas totales medidas por PBI (yodo unido a proteínas) y aumentos en el T4 total (medido en una columna o por RIA (radioinmunoensayo)) y en T3 total (medido por RIA). La fijación de T3 en la resina disminuye, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de las fracciones libres de T4 y T3 permanecen sin cambios. Los niveles séricos de otras proteínas de unión tales como CBG (globulina de unión a corticoides) y SHBG (globulina de unión a hormonas sexuales) pueden aumentar, lo que lleva a un aumento en los niveles circulantes de esteroides y esteroides sexuales respectivamente. Las concentraciones de las fracciones libres o activas de las hormonas permanecen sin cambios. También se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (sustrato de angiotensinógeno / renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

No hay evidencia que la TRH mejore la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un mayor riesgo de demencia en mujeres que comienzan un tratamiento continuo de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo después de los 65 años. Los efectos en mujeres más jóvenes, o con el uso de otras formas de TRH, no son conocidos.

CONSIDERACION ESPECIAL: dado que el producto contiene lactosa, se debe tener precaución en pacientes con galactosemia congénita, mala absorción de glucosa y galactosa, deficiencia de lactosa.

Interacciones:

El metabolismo del acetato de nomegestrol involucra varias isoenzimas del citocromo P450, en caso de asociación con un inductor enzimático, puede ocurrir una reducción en la efectividad del progestágeno y cambios en el perfil del sangrado uterino. Esto puede ocurrir con el uso de los siguientes medicamentos, entre otros: carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital y barbitúricos, fenitoína, primidona, rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz y con el uso de la hierba de San Juan.

Ritonavir y nelfinavir, aunque se conocen como potentes inhibidores, por el contrario muestran propiedades inductoras cuando se usan junto con hormonas esteroides.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: Este medicamento no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Luteryl, debe suspenderse inmediatamente.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos expuestos al medicamento no han mostrado efectos secundarios no deseados del acetato de nomegestrol en el feto. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios epidemiológicos no han demostrado ningún efecto teratogénico o fetotóxico en mujeres embarazadas expuestas por error a dosis terapéuticas de estrógenos y progestágenos.

Lactancia: No se recomienda el uso de este medicamento en período de lactancia, debido al pasaje de esteroides a la leche materna.

Efectos adversos:

Lista tabulada de efectos adversos:

Las frecuencias de eventos adversos se detallan de acuerdo a esta clasificación
 Muy comunes (>1/10), comunes (>1/100 a <1/10), poco comunes (>1/1000 a <1/100),
 raros (>1/10.000 < 1/1.000), muy raros (>1/10.000), desconocidos (no pueden ser
 estimados por los datos disponibles).

Poco frecuente: cambio en la menstruación, amenorrea, sangrado intermenstrual.

Raro: meningioma

Muy raro: erupción alérgica, eventos tromboembólicos venosos, trastornos
 gastrointestinales.

Cáncer de mama

- Se informa un riesgo hasta 2 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en mujeres que toman terapia combinada de estrógeno y progestágeno durante más de 5 años.
- El mayor riesgo observado en las usuarias de la terapia con estrógenos solos es significativamente menor que el observado en las usuarias de una combinación de estrógenos y progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso.
- Los resultados del estudio aleatorizado controlado con placebo más grande (estudio WHI) y el estudio epidemiológico más grande (MWS) se presentan a continuación.

Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que nunca han usado TRH durante un período de 5 años*	Riesgo relativo e IC del 95 % [#]	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que usan TRH durante 5 años (IC del 95 %)
TRH solo con estrógenos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
Combinación de estrógeno y progestágeno			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)
[#] Riesgo relativo general. El riesgo relativo no es constante, sino que aumenta con la duración del uso. Nota: dado que la incidencia de fondo del cáncer de mama difiere entre los países miembros de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			
*Basado en tasas de incidencia de referencia en países desarrollados			

Estudios WHI de EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que usan TRH durante 5 años (IC 95%)
Estrógenos equinos conjugados solos			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Estrógenos y progestágenos CEE+MPA‡			
50-79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

*Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un mayor riesgo de cáncer de mama.

‡ Después de restringir el análisis a las mujeres que no habían usado TRH antes del estudio, no hubo evidencia de un aumento del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Cáncer de endometrio

Mujeres posmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de casi 5 en 1000 mujeres con útero que no usan TRH.

En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógenos solos, ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

Según la duración del uso de estrógeno solo y la dosis de estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos oscila entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1000 mujeres de 50 a 65 años.

La combinación de un progestágeno con una terapia de estrógeno solo durante al menos 12 días del ciclo puede prevenir este aumento del riesgo. En el Million Women Study, el uso de TRH combinada (secuencial o continua) durante 5 años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1, 2)).

Cáncer de ovarios

El uso a largo plazo de TRH con estrógenos solos o con estrógenos y progestágenos se asocia con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de TRH resultaron en 1 caso adicional de 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La TRH se asocia con un riesgo relativo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de tal evento es más probable dentro del primer año de uso de la TRH.

Presentación de los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que usan TRH
Tratamiento oral con estrógenos solos (*)			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Tratamiento oral con una combinación de estrógenos y progestágenos			
50-59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

(*)Estudio realizado en mujeres histerectomizadas

Riesgo de enfermedad coronaria

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógeno-progestágeno después de los 60 años.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de tratamientos hormonales a base de estrógenos solos o de una combinación de estrógenos y progestágenos se asocia con un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo relativo de accidente vascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta con el uso de TRH.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero dado que el riesgo inicial está fuertemente correlacionado con la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumenta con la edad.

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que usan TRH durante 5 años (IC 95%)
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1-5)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.



Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

Sobredosificación

Durante los ensayos clínicos, la administración de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica durante varias semanas no indujo ninguna consecuencia negativa para la salud de los sujetos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los **Centros de Toxicología**:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:

Envases con 10, 20, 30 y 60 comprimidos.

Conservación:

Conservar al abrigo de la humedad y a temperatura inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 44.861

ELABORADO POR: 6, Av. Albert II (98000), Mónaco para Laboratoire Theramex.

COMERCIALIZADO POR: IVAX Argentina S.A. - Suipacha 1111, piso 18
(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

DIRECCIÓN TÉCNICA: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN:

[LOGO]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-15505583- IVAX - Prospectos - Certificado N44.861

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.22 16:26:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.22 16:26:00 -03:00