



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-37864226-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-37864226-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GADOFEM / ESTRADIOL - DROSPERINONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ESTRADIOL 1 mg – DROSPERINONA 2 mg; aprobada por Certificado N° 53.161.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GADOFEM / ESTRADIOL - DROSPERINONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ESTRADIOL 1 mg – DROSPERINONA 2

mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-41705497-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-41705691-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.161, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-37864226-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.02 12:34:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.02 12:34:28 -0300'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

GADOFEM®
DROSPIRONA 2mg/ ESTRADIOL 1mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de GADOFEM® contiene:

Drospironona	2 mg
Estradiol (como estradiol hemihidrato)	1 mg
Excipientes:	
Anhidrido silícico coloidal	0,2 mg
Lauril sulfato de sodio	1,6 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg
Povidona K25	3,2 mg
Lactosa monohidrato	47,967 mg
Almidón de maíz	20,4 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,4 mg,
Opadry YS-1 7003 Blanco	1,968 mg
Óxido de hierro rojo	0,032 mg
Opadry FX 60 W17689 Silver	2 mg

GADOFEM® contiene lactosa en su formulación.

ACCION TERAPEUTICA

Tratamiento de reemplazo hormonal de los síntomas climatéricos en las mujeres posmenopáusicas.


CÓDIGO ATC: G03AA12

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas con más de un año de


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086



menopausia que presenten síntomas de deficiencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo incrementado de fracturas por osteoporosis. La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es acotada.

ACCION FARMACOLOGICA

El tratamiento de reemplazo con estrógenos, es uno de los agentes terapéuticos más efectivos para prevenir la osteoporosis en mujeres y ha demostrado reducir la reabsorción ósea y retrasar o detener la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. El mecanismo de acción del estrógeno es similar al de otros agentes antirresortivos: actúa disminuyendo la resorción y llenando el espacio de remodelación, con un incremento entre 5 y 10% de la densidad mineral ósea

Farmacocinética

Estradiol

Absorción


Tras su administración oral, el estradiol se absorbe rápida y completamente. Durante la absorción y el primer paso hepático, el estradiol sufre un intenso metabolismo, lo que reduce la biodisponibilidad absoluta del estrógeno tras su administración por vía oral al 5% de la dosis, aproximadamente. Se alcanzaron concentraciones máximas, de aproximadamente 22 pg/ml, 6-8 horas después de una única administración oral de Gadofem®. La ingesta de alimentos no afectó a la biodisponibilidad del estradiol, en comparación con la toma del fármaco con el estómago vacío.

Distribución

Tras la administración oral de Gadofem®, sólo se observan cambios graduales de los niveles séricos de estradiol con intervalos de administración de 24 horas. Debido a la elevada cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógenos circulantes por un lado y a la recirculación enterohepática por otro, la semivida terminal del estradiol representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y que dura aproximadamente 13 a 20 horas tras la


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
M.N. 14.086

administración por vía oral.

El estradiol se une no específicamente a la albúmina sérica y específicamente a la SHBG. Sólo aproximadamente el 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre y el 40-45% se encuentra unido a la SHBG. El volumen de distribución aparente del estradiol tras una administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

Biotransformación

El estradiol se metaboliza rápidamente y se forma una gran cantidad de metabolitos y conjugados, aparte de estrona y sulfato de estrona. Se sabe que la estrona y el estriol son metabolitos farmacológicamente activos del estradiol; sólo la estrona aparece en concentraciones relevantes en plasma. La estrona alcanza concentraciones séricas aproximadamente 6 veces superiores que las del estradiol. Los niveles séricos de los conjugados de estrona son aproximadamente 26 veces mayores que las correspondientes concentraciones de estrona libre.

Eliminación

Se ha observado que el aclaramiento metabólico es de 30 ml/min/kg aproximadamente. Los metabolitos del estradiol se eliminan por orina y bilis, con una semivida de 1 día aproximadamente.

Drospirenona

Absorción


Tras su administración oral, drospirenona se absorbe rápida y completamente. Tras una administración única se alcanzan niveles séricos máximos de 21,9 ng/ml aproximadamente una hora después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta es del 76 al 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad.

Distribución

Tras su administración oral, la Drospirenona se une a la albúmina sérica y no lo hace a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). Sólo del 3 al 5% del fármaco en suero se encuentra como esteroides libres.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
o-Directora Técnica
M.N. 14.036



Biotransformación

Drospirenona es ampliamente metabolizada tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, farmacológicamente inactivos. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por el CYP3A4.

Eliminación

El clearance de drospirenona en suero es de 1,2–1,5 ml/min/kg, mostrando una variabilidad entre sujetos del 25% aproximadamente. Sólo se eliminan mínimas cantidades de drospirenona intacta. Los metabolitos de drospirenona se eliminan por heces y orina. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

La farmacocinética de drospirenona es proporcional a la dosis si ésta es de 1 a 4 mg.

Poblaciones especiales

• Insuficiencia hepática


La farmacocinética de una dosis oral única de 3 mg de DRSP en combinación con 1 mg de estradiol (E2) fue evaluada en 10 mujeres con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y 10 mujeres sanas ajustadas por edad, peso e historia de tabaquismo. Los perfiles de las concentraciones- tiempo medias de drospirenona en suero fueron comparables en ambos grupos de mujeres durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de C_{max} y t_{max} , sugiriendo que la velocidad de absorción no se afectó por la insuficiencia hepática. En voluntarias con insuficiencia hepática moderada se observó que la semivida terminal media fue aproximadamente 1,8 veces mayor y una disminución en el aclaramiento oral aparente (CL/f) de aproximadamente el 50%, en comparación con las presentaban una función hepática normal.

• Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la DRSP (3 mg diariamente durante 14 días) fue investigado en mujeres con función renal normal y con insuficiencia renal leve y moderada. En la fase de equilibrio del tratamiento con DRSP, los niveles séricos de DRSP en el grupo con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina CL_{Cr} , 50-80 ml/min) fue comparable con aquellos en el grupo con función renal normal (CL_{Cr} , >80 ml/min). Los niveles


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
M.N. 14.086

séricos de DRSP fueron superiores en un 37% de media en el grupo con insuficiencia renal moderada (CLcr, 30-50 ml/min) comparado con aquellos del grupo con función renal normal. El análisis de regresión lineal de los valores de la DRSP AUC (0-24 horas) en relación con el clearance de creatinina reveló un incremento del 3,5% con una reducción de 10ml/min en el clearance de creatinina. No es de esperar que este leve aumento tenga relevancia clínica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN


Las mujeres que no han recibido una terapia de reemplazo hormonal o las que cambiaron de otro producto combinado continuo pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento. Aquellas que han cambiado de un régimen de terapia de reemplazo hormonal cíclico o combinado secuencial continuo deberán iniciar el tratamiento el día siguiente a la finalización del primer régimen. Se toma un comprimido por día. Cada envase contiene comprimidos para 28 días de tratamiento. Los comprimidos deben ser tomados enteros con algo de líquido sin importar la ingesta de alimentos. El tratamiento es continuo, es decir que se pasa al envase siguiente de inmediato, sin interrupción. Los comprimidos deben ser tomados todos los días preferentemente a la misma hora. En caso de olvidar una toma, se debe ingerir el comprimido cuanto antes. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si el olvido ha sido de varios comprimidos, puede producirse sangrado.

CONTRAINDICACIONES

Los progestágenos/estrógenos no deben ser utilizados en mujeres que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Presencia o antecedente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
- Presencia o antecedentes recientes (dentro del año anterior) de trastornos tromboembólicos arteriales (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio).
- Diagnóstico, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Diagnóstico o sospecha de neoplasia estrógeno-dependiente (por ejemplo: cáncer de endometrio).
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 143 de 232



- Enfermedad o disfunción hepática, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Porfiria.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

ADVERTENCIAS

GADOFEM® contiene 2 mg de la progestina drospirenona, la cual posee actividad antialdosterona, por lo que tiene el potencial de provocar hiperpotasemia en pacientes de alto riesgo.

GADOFEM® no debe ser utilizado en pacientes con enfermedades que predispongan a la hiperpotasemia (como la insuficiencia renal, la disfunción hepática y la insuficiencia suprarrenal). GADOFEM® debe ser usado con precaución en mujeres que tomen regularmente otros medicamentos capaces de elevar el potasio sérico, como por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de angiotensina II o heparina. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes de alto riesgo.


Estudios recientemente publicados concluyeron que las usuarias de Estrógenos combinado con Drospirenona, pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que asociado con el levonorgestrel o algunos otros progestágenos. Los estudios epidemiológicos que compararon el riesgo de TEV informaron que el riesgo varió de ningún aumento, a un aumento de tres veces. Antes de indicar el uso de Estrógenos con Drospirenona en una usuaria nueva o que esté cambiando un anticonceptivo sin Drospirenona, se debe considerar los riesgos y beneficios de padecer TEV.

Los factores de riesgo conocidos para el TEV incluyen el tabaquismo, la obesidad y los antecedentes familiares de TEV, además de otros factores que contraindican el uso de Gadofem®. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso o luego de reiniciar (después de un intervalo de 4 semanas o más sin píldora) el mismo o una combinación hormonal diferente.

Los estrógenos, ya sea como monoterapia o combinados con progestinas, no deben ser


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.088

usados para la prevención de enfermedades cardiovasculares ni de la demencia.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) informó un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres postmenopáusicas (de 50 a 79 años de edad) tratadas por vía oral durante 5 años con estrógenos equinos conjugados (EC 0.625mg) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP 2.5mg) en comparación con las mujeres que recibieron placebo. El Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), una rama del WHI, informó un aumento en el riesgo de desarrollar probable demencia probable en mujeres postmenopáusicas de 65 años de edad o mayores durante 5,2 años de monoterapia con estrógenos conjugados y durante 4 años de tratamiento por vía oral con estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. En los ensayos clínicos WHI no se estudiaron otras dosis orales de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones o formas de administración de estrógenos y progestinas; en ausencia de datos comparables, se debe asumir que estos riesgos son similares. Debido a estos riesgos, los estrógenos solos o combinados con progestinas deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y por períodos tan cortos como sea posible para que resulten compatibles con los objetivos y los riesgos del tratamiento, evaluados en forma individual para cada paciente.

Trastornos Cardiovasculares

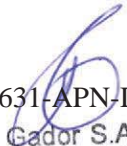
Las terapias con estrógenos y con estrógeno más progestina se han asociado con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como también de trombosis venosa y embolia pulmonar (tromboembolismo venoso o TEV). Si se presenta o se sospecha alguno de estos trastornos, se debe suspender de inmediato el uso de estrógenos. Los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, consumo de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolismo venoso (como antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico) deben ser manejados en forma adecuada.

a. Enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), se observó un aumento en el número de infartos de miocardio y de accidentes cerebrovasculares en mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados (EC) por vía oral en comparación con placebo.

En la rama EC/AMP (estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona) del estudio WHI se observó un aumento en el riesgo de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria (infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad cardíaca coronaria) en


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co. Directora Técnica
M.N. 14.086

las mujeres que recibieron EC/AMP en comparación con las que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10.000 personas-año). El aumento en el riesgo se observó durante el primer año y persistió. En la misma rama del estudio WHI, se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibieron EC/AMP en comparación con las que recibieron placebo (29 vs. 21 por 10.000 personas-año). El aumento en el riesgo se registró después del primer año y persistió.

Un ensayo clínico controlado sobre prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; HERS) no demostró beneficios cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n = 2.763, edad promedio 66,7 años) con el tratamiento con EC/AMP en dosis diarias de 0,625mg/2,5mg. Durante un período de seguimiento de 4,1 años en promedio, el tratamiento con EC/AMP no redujo la tasa global de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca coronaria comprobada. Se produjeron más eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria en el grupo tratado con EC/AMP que en el grupo tratado con placebo durante el primer año, pero no en los años siguientes. Dos mil trescientas veintidós mujeres del estudio original HERS accedieron a participar de un estudio abierto de extensión del HERS, el HERS II. El período de seguimiento promedio en HERS II fue de 2,7 años adicionales, siendo el seguimiento promedio total de 6,8 años. Las tasas de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria fueron comparables entre las mujeres del grupo EC/AMP y las de los grupos placebo en HERS, en HERS II, y en el total.

Un ensayo clínico prospectivo de grandes dimensiones realizado en hombres demostró que dosis altas de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables a las que se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata y de mama, aumentan el riesgo de infarto de miocardio no fatal, embolia pulmonar y tromboflebitis.

b. Tromboembolismo venoso (TEV)

En el estudio Women's Health Initiative (WHI) se observó un aumento en el riesgo de TEV en las mujeres que recibieron EC en comparación con placebo. En la rama EC/AMP del estudio WHI, se observó que el riesgo de TEV -incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar- en las mujeres que recibieron EC/AMP fue el doble del riesgo de las mujeres que recibieron placebo. La tasa de TEV fue de 34 por 10.000 mujeres-año en el grupo EC/AMP y de 16 por 10.000 mujeres-año en el grupo placebo. El aumento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.

Entre los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV se encuentra la historia personal


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-3826963-3-APNSDGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 146 de 232

o familiar, la obesidad grave (IMC >30 kg/m²) y el lupus eritematoso sistémico. Sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV no existe consenso.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos o antecedentes de TEV, tienen un riesgo elevado de TEV. La terapia hormonal puede incrementar este riesgo. Debe estudiarse la presencia de antecedentes familiares importantes o personales de tromboembolismo o de abortos espontáneos recidivantes para excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se realice una evaluación completa de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante, debe considerarse contraindicado el uso de la terapia hormonal en estas pacientes. Es necesario considerar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio del uso de terapia hormonal en las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante.

El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, los traumatismos importantes o la cirugía mayor. Como en todos los pacientes postoperatorios, debe prestarse la máxima atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. Cuando sea probable que después de una intervención quirúrgica programada deba disponerse de un periodo de inmovilización prolongada, especialmente cirugía abdominal u ortopédica de las extremidades inferiores, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia hormonal de 4 a 6 semanas antes, si es posible. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo: hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Neoplasias Malignas

a. Cáncer de endometrio

El uso de estrógenos como monoterapia en mujeres con útero intacto se ha asociado con un aumento en el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio. El riesgo de cáncer de endometrio informado entre usuarias de estrógenos como monoterapia es 2 a 12 veces mayor que el riesgo en no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. La mayoría de los estudios no ha encontrado un aumento significativo en el riesgo asociado con el uso de estrógenos durante períodos menores a un año. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, registrándose aumentos de 15 a 24 veces con el uso durante períodos de 5 a 10 años o más. Se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años luego de discontinuar la terapia con estrógenos.

Es importante realizar un seguimiento clínico en toda mujer que tome combinaciones de


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 147 de 232 N. 14.086


estrógeno y progestina. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente de causa desconocida, se deben realizar los procedimientos diagnósticos correspondientes (incluyendo toma de muestra de endometrio cuando esté indicada) para descartar una patología maligna. No hay evidencias de que el uso de estrógenos naturales tenga un perfil de riesgo endometrial diferente del asociado con el uso de estrógenos sintéticos, a dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que el agregado de una progestina a la terapia con estrógenos disminuye el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser precursora de cáncer de endometrio.

b. Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de estrógenos y progestinas en mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que ha proporcionado información sobre este tema es la rama EC/AMP del estudio Women's Health Initiative (WHI). Los resultados de estudios observacionales coinciden en general con los del ensayo clínico WHI y no han encontrado variaciones significativas en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes estrógenos o progestinas, dosis, o vías de administración. La rama EC/AMP del estudio WHI informó un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que tomaron EC/AMP durante un período de seguimiento promedio de 5,6 años. Los estudios observacionales también han informado un aumento en el riesgo con la terapia combinada de estrógeno y progestina, y un menor aumento en el riesgo con la monoterapia de estrógenos, luego de varios años de uso. En el ensayo WHI y en los estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. Según los estudios observacionales, el riesgo parece volver a valores basales aproximadamente cinco años luego de suspender el tratamiento. Además, los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor y se manifestó en forma más temprana con la terapia combinada de estrógeno y progestina que con la monoterapia de estrógeno.

En la rama EC/AMP, el 26% de las mujeres informaron haber recibido previamente monoterapia con estrógenos y/o terapia hormonal combinada de estrógeno más progestina. Luego de un período de seguimiento promedio de 5,6 años durante el ensayo clínico, el riesgo relativo global de cáncer de mama invasivo fue 1,24 (IC 95% 1,01-1,54), y el riesgo absoluto global fue de 41 vs. 33 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. Entre las mujeres que reportaron terapia hormonal previa, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,86 y el riesgo absoluto fue de 46 vs. 25 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. Entre las mujeres que no informaron haber recibido terapia hormonal anteriormente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,09 y el riesgo absoluto de 40 vs. 36 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. También en la rama EC/AMP del estudio WHI, los cánceres de mama invasivos alcanzaron mayor tamaño y fueron diagnosticados en


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 148 de 232

etapas más avanzadas en el grupo EC/AMP que en el grupo placebo. Las metástasis fueron raras y no hubo diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos como el subtipo histológico, el grado y estatus de receptores hormonales no difirieron entre ambos grupos.

Se ha informado que el uso de estrógeno más progestina tiene como resultado un aumento en el número de mamografías anormales que requieren más evaluación. Todas las mujeres deberían recibir un examen mamario realizado por un profesional de la salud una vez por año y realizar un autoexamen de mamas en forma mensual. Además, se debe programar la realización de mamografías según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados de mamografías previas.

Demencia

En la rama de monoterapia con estrógeno del Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), una rama del estudio WHI, 2,947 mujeres histerectomizadas de edades entre 65 y 79 años fueron aleatoriamente asignadas a EC o placebo. En la rama de estrógeno más progestina del estudio WHIMS, 4,532 mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años de edad fueron aleatoriamente asignadas al grupo EC/AMP o al grupo placebo. En la rama de monoterapia con estrógeno, luego de un seguimiento promedio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de monoterapia con estrógeno y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. Al comparar la monoterapia con estrógeno vs. placebo, el riesgo relativo de probable demencia fue 1,49 (IC 95% 0,83-2,66), y el riesgo absoluto fue de 37 vs. 25 casos por 10.000 mujeres-año. Se desconoce si estos hallazgos también se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. Luego de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres que estaban siendo tratadas con EC/AMP (1,8%, n = 2.229) y 21 mujeres del grupo placebo (0,9%, n = 2.303) fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de EC/AMP vs. placebo fue 2,05 (IC 95% 1,21 – 3,48) y fue similar en mujeres con y sin antecedentes de uso de hormonas durante la menopausia con anterioridad al estudio WHIMS. El riesgo absoluto de probable demencia para EC/AMP vs. placebo fue de 45 vs. 22 casos por 10.000 mujeres-año, y el exceso de riesgo absoluto con EC/AMP fue de 23 casos por 10.000 mujeres-año. Se desconoce si estos hallazgos se aplican también a mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

Enfermedades de la Vesícula Biliar

Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de colecistopatías que requieren cirugía en mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento con estrógenos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
M.N. 14.086

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede llevar a la hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si se presenta hipercalcemia, se debe suspender el uso de la medicación y tomar las medidas apropiadas para disminuir el calcio sérico.

Alteraciones de la Visión

Se han informado casos de trombosis vascular retiniana en pacientes que recibían estrógenos. En caso de pérdida súbita parcial o total de la visión o de aparición repentina de proptosis, diplopía o migraña, se debe discontinuar el uso de la medicación hasta que se realice un examen médico. Si se comprueba la presencia de edema de papila o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben ser discontinuados en forma permanente.

PRECAUCIONES

A. GENERALES

Agregado de una progestina en mujeres no hysterectomizadas

Estudios sobre el agregado de una progestina durante 10 días o más en un ciclo de administración de estrógenos o diariamente junto con estrógenos en un régimen posológico continuo han informado un descenso en la incidencia de hiperplasia endometrial en comparación con la inducida por la monoterapia con estrógenos. La hiperplasia endometrial puede ser precursora del cáncer de endometrio.

Sin embargo, hay riesgos potenciales que pueden estar asociados con el uso de progestina más estrógeno en comparación con la monoterapia con estrógeno, incluyendo un posible aumento en el riesgo de cáncer de mama.

Presión arterial elevada

En un número reducido de casos informados, se han atribuido aumentos importantes en la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un ensayo clínico de gran tamaño, aleatorizado y controlado por placebo, no se observó un efecto generalizado de la terapia con estrógenos sobre la presión arterial. Durante la terapia con estrógenos, la presión arterial debe ser controlada a intervalos regulares.

Hipertrigliceridemia

En pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia con estrógenos puede estar asociada con un aumento en los triglicéridos plasmáticos que derive en pancreatitis y otras complicaciones.


Función hepática alterada y antecedentes de ictericia colestásica

El metabolismo de los estrógenos puede estar disminuido en pacientes con función hepática



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT



Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.066



alterada. Se debe tener especial cuidado con las pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, y en caso de recurrencia, la medicación debe ser suspendida.

La depuración (clearance) de drospirenona se encontró disminuida en pacientes con alteración moderada de la función hepática.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos conlleva un aumento en los niveles de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar la elevación de la TBG con un aumento de la producción de hormona tiroidea, manteniendo de este modo las concentraciones séricas de T4 y T3 libres dentro del rango normal. Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea que también reciban estrógenos pueden necesitar dosis más altas de hormona tiroidea de reemplazo. En estas pacientes se debe controlar la función tiroidea para mantener los niveles de hormona tiroidea libre dentro de un rango aceptable.

Retención de líquidos

Dado que la terapia con estrógenos y con estrógeno más progestina puede provocar cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con trastornos que puedan verse influenciados por este factor, como la disfunción cardíaca o renal, deben ser cuidadosamente observadas si utilizan estrógenos.

Hipocalcemia

Los estrógenos deben ser usados con precaución en pacientes con hipocalcemia severa.

Hiponatremia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona, por lo que tiene el potencial de provocar hiponatremia en pacientes de alto riesgo.

Cáncer de ovario

La rama EC/AMP del estudio WHI informó que los estrógenos combinados con progestina aumentaron el riesgo de cáncer de ovario. Luego de un seguimiento promedio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para EC/AMP vs. placebo fue de 1,58 (IC 95% 0,77 – 3,24), pero no resultó estadísticamente significativo. El riesgo absoluto para EC/AMP vs. placebo fue de 4,2 vs. 2,7 casos por 10,000 mujeres-año. En algunos estudios epidemiológicos, la monoterapia con estrógenos (especialmente por períodos de diez años o más) ha sido asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios epidemiológicos no han hallado esta asociación.

Exacerbación de endometriosis

La endometriosis puede verse exacerbada con la administración de estrógenos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 151 de 232

Exacerbación de otros trastornos

Los estrógenos pueden provocar exacerbación de Asma, Diabetes Mellitus, Epilepsia, Migraña, Porfiria, Lupus Eritematoso Sistémico, Hemangiomas Hepáticos, Leiomiomas, Otoesclerosis y deben ser usados con precaución en mujeres que presenten estos trastornos.

Razones para la Suspensión Inmediata del Tratamiento

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Nuevo inicio de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

B. PRUEBAS DE LABORATORIO

La administración de estrógenos debe ser iniciada con la dosis más baja para el uso aprobado y luego debe orientarse según la respuesta clínica, en vez de guiarse por los niveles de hormonas en suero (por ejemplo estradiol y FSH).

C. INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

- 1) Aceleración del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial, y del tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento plaquetario; aumento del factor II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X, y beta-tromboglobulina; disminución de los niveles de anti factor-Xa y de antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y de su actividad; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.
- 2) Aumento de los niveles de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medido por iodo unido a proteínas (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 por resina, que refleja el aumento de la TBG; las concentraciones de T4 libre y de T3 libre permanecen inalteradas. Los pacientes bajo terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden requerir mayores dosis de hormona tiroidea.
- 3) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero (por ejemplo, la globulina ligadora de corticosteroides (CBG) y la globulina ligadora de hormonas sexuales


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-CAPN-DGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

(SHBG)), lo que resulta en una elevación de los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres pueden estar disminuidas. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- 4) Aumento en las concentraciones plasmáticas de HDL y de la subfracción HDL-2, disminución de la concentración del colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.
- 5) Disminución de la tolerancia a la glucosa.
- 6) Respuesta disminuida en la prueba de metirapona.

D. CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

La administración continua y prolongada de estrógenos solos o combinados con progestina, en mujeres con útero y en mujeres histerectomizadas, ha demostrado un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio, de mama y de ovario.

La administración continua y prolongada de estrógenos naturales y sintéticos en algunas especies animales aumenta la frecuencia de cáncer de mama, útero, cérvix, vagina, testículo e hígado. En un estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses, llevado a cabo en ratones a los que se administraron drospirenona sola (10 mg/kg/día) ó drospirenona más etinilestradiol (en concentraciones de 1 + 0,01; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día), lo que equivale a 0,24 a 10,3 veces la exposición (área bajo la curva de drospirenona) que experimentan las mujeres que toman dosis de 1 mg, se observó un aumento en los carcinomas de glándula harderiana en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas a las que se administraron drospirenona sola (10 mg/kg/día) ó drospirenona más etinilestradiol (0,3 + 0,003; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día de) que equivale a 2,3 a 51,2 veces la exposición que a la que están sujetas las mujeres que toman dosis de 1 mg, hubo un aumento en la incidencia de feocromocitomas benignos y totales (benignos y malignos) de las glándulas suprarrenales en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona. La drospirenona no resultó ser mutagénica en una serie de pruebas de genotoxicidad *in vitro* (Ames, mutación en células de pulmón de hámster chino y daño cromosómico en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo de micronúcleo de ratón). La drospirenona aumentó la síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y formó aductos con ADN hepático de roedores pero no con ADN hepático humano.

E. EMBARAZO

GADOFEM® no debe ser usado durante el embarazo. (Ver CONTRAINDICACIONES.)


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Rosana M. Hilar
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086



F. LACTANCIA

La administración de estrógenos durante el período de lactancia puede disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de estrógenos en la leche de mujeres que tomaron esta droga. Se debe tener precaución si se administra GADOFEM® a mujeres que estén amamantando. Luego de la administración de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona durante el puerperio, aproximadamente el 0,02% de la dosis de drospirenona fue excretada en la leche materna dentro de las 24 horas.

G. USO PEDIÁTRICO

El uso de GADOFEM® no está indicado en niños.

H. USO GERIÁTRICO

En los estudios clínicos realizados, el número de pacientes geriátricas no ha sido suficiente para determinar si la respuesta al medicamento en mujeres mayores de 65 años de edad difiere de la de mujeres más jóvenes.

En el Women's Health Initiative Memory Study, que incluyó 4.532 mujeres de 65 años de edad o mayores a quienes se realizó un seguimiento promedio de 4 años, el 82%

(n = 3.729) tenía de 65 a 74 años de edad mientras que el 18% (n = 803) tenía 75 años de edad o más. La mayoría de las mujeres (80%) no había recibido terapia hormonal previa al estudio. En las mujeres tratadas con estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona se duplicó el riesgo de desarrollar probable demencia. La enfermedad de Alzheimer fue la clasificación más frecuente de probable demencia tanto en el grupo que recibió estrógenos conjugados más medroxiprogesterona como en el grupo placebo. El 90% de los casos de probable demencia se registró en el 54% de mujeres que eran mayores de 70 años de edad.

I. LACTOSA

Este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.


J. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros medicamentos sobre E2/DRSP

El metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos) puede estar aumentado con el uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína,


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.036

carbamacepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

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 productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) pueden inducir en el metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos).

Los metabolitos principales de la drospirenona se generan sin participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Interacción de E2/DRSP con otros medicamentos

Es improbable que el uso concomitante de E2/DRSP y AINEs (antiinflamatorios no esteroídicos), inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o antagonistas del receptor de angiotensina II aumente los niveles séricos de potasio. No obstante, el uso simultáneo de estos tres tipos de medicamentos puede producir un discreto incremento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Las mujeres hipertensas tratadas con E2/DRSP y medicamentos antihipertensivos pueden experimentar una disminución adicional de la presión arterial.


Según los estudios sobre inhibición in vitro y los estudios sobre interacciones in vivo en mujeres voluntarias a las que se administraron dosis en estado de equilibrio de 3 mg de drospirenona al día y omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona con el metabolismo, mediado por las enzimas del citocromo P450, de otros fármacos.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas graves han sido descritas en las secciones previas (ver Advertencias y Precauciones). Dado que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los mismos con una droga determinada, no pueden ser comparadas directamente con las tasas informadas en ensayos clínicos con otras drogas, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas proveniente de ensayos clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de la droga y para estimar su frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones adversas están basadas en los datos de los ensayos clínicos, y fueron recogidas en 7 ensayos clínicos fase III (n=2.424 mujeres) y consideradas,


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-ARNDGA#ANMAT
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 155 de 232

al menos, posiblemente relacionadas causalmente con la administración de E2 1 mg / DRSP dosis de 0,5; 1; 2; o 3 mg). Se han comunicado las siguientes reacciones adversas [clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA)]:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dolor mamario (> 10%) y hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento (> 10%). Habitualmente las irregularidades del sangrado desaparecen durante el tratamiento continuado, y la frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Según su frecuencia de presentación, las reacciones adversas son clasificadas como: frecuentes ($\geq 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($< 1/1.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raras: anemia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Poco frecuentes: aumento del peso o disminución del peso, anorexia, aumento del apetito, hiperlipidemia. *Trastornos psiquiátricos:* Frecuentes: depresión, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo. Poco frecuentes: trastornos del sueño, ansiedad, disminución de la libido. *Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: parestesia, disminución de la capacidad de concentración, mareo. Raras: vértigo. *Trastornos oculares:* Poco frecuentes: trastorno ocular, alteración visual. *Trastornos del oído y del laberinto:* Raras: tinnitus. *Trastornos cardíacos:* Poco frecuentes: palpitación. *Trastornos vasculares:* Poco frecuentes: embolismo, trombosis venosa, hipertensión, migraña, tromboflebitis, varices. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Poco frecuentes: disnea. *Trastornos gastrointestinales:* Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, aumento del abdomen. Poco frecuentes: trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto. *Trastornos hepatobiliares:* Poco frecuentes: valores anormales en las pruebas de función hepática. Raras: colestasis. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco frecuentes: trastorno de la piel, acné, alopecia, prurito, rash, hirsutismo, trastorno del cabello. *Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:* Poco frecuentes: dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, calambres musculares. Raras: mialgia. *Trastornos renales y urinarios:* Poco frecuentes: trastornos del tracto urinario, infecciones del tracto urinario. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Frecuentes: neoplasia benigna de mama, aumento de tamaño de las mamas, aumento de tamaño de los miomas uterinos, neoplasia benigna del cuello de útero, trastorno menstrual, secreción genital. Poco frecuentes: carcinoma de mama, hiperplasia endometrial, neoplasia benigna de útero, mamas fibroquísticas, trastorno uterino, trastorno ovárico, trastorno del cuello de útero, dolor pélvico, trastorno vulvovaginal, candidiasis vaginal, vaginitis, sequedad vaginal. Raras: salpingitis, galactorrea. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Frecuentes: astenia, edema localizado. Poco frecuentes: edema generalizado, dolor torácico, malestar, aumento de la

Gadador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gadador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086



sudoración. Raras: escalofríos.

En dos estudios clínicos en mujeres hipertensas se recogieron los siguientes efectos adversos clasificados por el investigador como, al menos, posiblemente relacionados con la administración de E2/DRSP: *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*: hipercalcemia.

Trastornos cardíacos: fallo cardíaco, taquisistolia auricular, intervalo QT prolongado, cardiomegalia. *Exploraciones complementarias*: aumento de la aldosterona en sangre.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con la terapia con estrógenos y/o con estrógeno más progestina:

Sistema urogenital: cambios en el patrón de sangrado vaginal y sangrado por interrupción o flujo anormales; sangrado por privación, goteo, dismenorrea, aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal, cambios en la cantidad de secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio. *Mamas*: sensibilidad, agrandamiento, dolor, secreción por el pezón, galactorrea, cambios fibroquísticos, cáncer de mama. *Sistema cardiovascular*: trombosis venosa profunda y superficial, embolia pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial. *Sistema gastrointestinal*: náuseas, vómitos, calambres abdominales, hinchazón, ictericia colestásica, aumento de la incidencia de enfermedades de la vesícula biliar, pancreatitis, agrandamiento de hemangiomas hepáticos. *Piel*: cloasma o melasma, que puede persistir cuando se suspende el uso de la droga, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, pérdida de cabello, hirsutismo, prurito, rash. *Ojos*: trombosis vascular retiniana, intolerancia a las lentes de contacto. *Sistema nervioso central*: cefalea, migraña, mareos, depresión, corea, nerviosismo, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de epilepsia, demencia. *Otros*: aumento o descenso de peso, reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono, empeoramiento de porfiria, edema, artralgias, calambres en las piernas, alteración de la libido, reacciones anafilactoides/anafilácticas, incluyendo urticaria y angioedema, hipocalcemia, exacerbación de asma, aumento de los triglicéridos.

SOBREDOSIFICACION

Dado que la drospirenona tiene propiedades antimineralocorticoides, en caso de sobredosis se deben monitorear las concentraciones séricas de potasio y de sodio.

No se han reportado efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales con progestina más estrógeno. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por privación.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086



con los centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones”.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°53.161

Fecha última revisión:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Rosana M. Hiral
Co-Directora Técnica
M.N. 14.036



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-37864226-GADOR-Prospectos - Certificado N53161

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.06 14:59:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.06 14:59:12 -03'00'



INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

GADOFEM®
DROSPIRENONA 2mg/ ESTRADIOL 1mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION


Cada comprimido recubierto de **GADOFEM®** contiene:


Drospirenona	2 mg
Estradiol (como estradiol hemihidrato)	1 mg
Excipientes:	
Anhidrido silícico coloidal	0,2 mg
Lauril sulfato de sodio	1,6 mg
Croscarmelosa sódica	3,2 mg
Povidona K25	3,2 mg
Lactosa monohidrato	47,967 mg
Almidón de maíz	20,4 mg
Estearato de magnesio vegetal	0,4 mg
Opadry YS-1 7003 Blanco	1,968 mg
Óxido de hierro rojo	0,032 mg
Opadry FX 60 W17689 Silver	2 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. (ver sección 4)

Contenido del prospecto:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 159 de 232



1. Qué es GADOFEM® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar GADOFEM®
3. Cómo tomar GADOFEM®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GADOFEM®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GADOFEM® y para qué se utiliza

GADOFEM® está indicado como terapia hormonal sustitutiva (THS). Contiene dos tipos de hormonas femeninas, un estrógeno y un progestágeno. GADOFEM® se usa en mujeres postmenopáusicas que tuvieron su último periodo natural hace más de 1 año.

GADOFEM® se utiliza para:

Alivio de los síntomas que aparecen después de la menopausia

Durante la menopausia, desciende la cantidad de estrógeno producido por el cuerpo de la mujer. Esto puede causar síntomas o calor en la cara, cuello y pecho ("sofocos"). GADOFEM® alivia estos síntomas después de la menopausia. Se le recetará GADOFEM® si sus síntomas perjudican seriamente su vida diaria.

Prevención de la osteoporosis

Después de la menopausia las mujeres pueden desarrollar fragilidad ósea (osteoporosis). Consulte con su médico sobre todas las opciones de tratamiento disponibles.

Si tiene un riesgo aumentado de sufrir fracturas debido a la osteoporosis y otros medicamentos no son adecuados para usted, puede utilizar GADOFEM® para prevenir la osteoporosis después de la menopausia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar GADOFEM®

Historia médica y revisiones regulares

El uso de THS conlleva riesgos que deben ser tomados en cuenta al decidir si se empieza o se continúa el tratamiento.

La experiencia en el tratamiento de mujeres con una menopausia prematura (debido a una insuficiencia ovárica o a una intervención quirúrgica) es limitada. Si usted tiene menopausia prematura, los riesgos de usar THS pueden ser distintos. Consulte con su médico.

Antes de empezar (o retomar) la THS, su médico le preguntará sobre su historia médica personal y familiar. Su médico puede decidir realizar una exploración física. Esto puede incluir un examen de sus mamas y/o un examen interno, si es necesario.

Una vez empezado el tratamiento con GADOFEM®, debe visitar a su médico para realizar revisiones regulares (al menos una vez al año). En estos controles, consulte con su médico los beneficios y riesgos de continuar con GADOFEM®.

Se deberá realizar exploraciones mamarias regularmente, según recomendación de su médico.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713



No tome GADOFEM®

si alguno de los siguientes casos le afectan a usted. Si no está segura sobre alguno de los siguientes puntos, **consulte con su médico** antes de tomar GADOFEM®.

- Si padece o ha padecido **cáncer de mama** o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un **cáncer que dependa de la acción de los estrógenos**, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta **hemorragias vaginales anormales**.
- Si padece un **engrosamiento excesivo de la pared interna del útero** (hiperplasia de endometrio).
- Si padece o ha padecido la formación de un **coágulo de sangre en una vena** (trombosis), p.ej. en las piernas (trombosis venosa profunda) **o en los pulmones** (embolismo pulmonar).
- Si padece un **trastorno de la coagulación de la sangre** (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un **ataque al corazón, un accidente cerebrovascular o una angina de pecho**.
- Si padece o ha padecido una **enfermedad del hígado** y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado "**porfiria**" que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si padece **insuficiencia grave del riñón o fallo agudo del riñón**.
- Si es **alérgica** (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los demás componentes de GADOFEM® (incluidos en la sección 6).

Si cualquiera de estas enfermedades surge por primera vez mientras está tomando GADOFEM®, interrumpa el tratamiento y consulte a su médico inmediatamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar GADOFEM®. Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes problemas, ya que éstos pueden volver o empeorar durante el tratamiento con GADOFEM®. Si es así, debe visitar a su médico más frecuentemente para someterse a revisiones:

- fibromas dentro del útero
- crecimiento de la pared interna del útero fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de crecimiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial)
- riesgo aumentado de desarrollar coágulos de sangre (ver "Coágulos de sangre en una vena (trombosis)")
- riesgo aumentado de contraer un cáncer que dependa de la acción de los estrógenos (por ejemplo, tener una madre, hermana o abuela, que haya tenido cáncer de mama)
- tensión arterial elevada
- un trastorno del hígado, como un tumor benigno del hígado
- diabetes
- piedras en la vesícula biliar
- migrañas o cefaleas severas
- una enfermedad del sistema inmunológico que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES)
- epilepsia
- asma
- una enfermedad que afecta al tímpano y al oído (otosclerosis)
- un nivel muy alto de grasas en la sangre (triglicéridos)

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713



- retención de líquidos debida a problemas cardíacos o renales

Deje de tomar GADOFEM® y acuda inmediatamente al médico

Si nota cualquiera de los siguientes trastornos cuando esté tomando THS:

- cualquiera de los trastornos mencionados en la sección "No tome GADOFEM®"
- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia). Esto puede ser un signo de enfermedad hepática
- un aumento significativo de la tensión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, cansancio, mareos)
- dolores de cabeza de tipo migrañoso cuando aparecen por primera vez
- si se queda embarazada
- si nota signos de un coágulo de sangre, tales como:
 - hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas
 - dolor repentino en el pecho
 - dificultad para respirar

Para más información, ver "Coágulos de sangre en una vena (trombosis)"

Nota: GADOFEM® no es un anticonceptivo. Si han pasado menos de 12 meses desde su último período menstrual o si usted es menor de 50 años, aún puede necesitar utilizar un método anticonceptivo adicional para prevenir el embarazo. Pida consejo a su médico.

THS y cáncer

Engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de la pared interna del útero (cáncer de endometrio).

La toma de THS con estrógenos solos aumentará el riesgo de padecer engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer de la pared interna del útero (cáncer endometrial). El progestágeno de GADOFEM® protege de este riesgo adicional.

Sangrado irregular

Usted puede tener un sangrado irregular o gotas de sangre (manchado) durante los primeros 3-6 meses de toma de GADOFEM®. Sin embargo, si el sangrado irregular:

- continúa durante más tiempo que los primeros 6 meses
- empieza tras haber estado tomando GADOFEM® durante más de 6 meses
- continúan después de terminar el tratamiento con GADOFEM®

Consulte a su médico tan pronto como sea posible.

Cáncer de mama

La evidencia sugiere que la toma de THS con combinación de estrógeno-progestágeno y, posiblemente también, con estrógenos solos aumenta el riesgo de cáncer de mama. Este riesgo adicional depende de la duración de la toma de THS. El riesgo adicional se hace evidente a los pocos años. Sin embargo, vuelve a la normalidad en unos pocos años (como máximo 5) después de interrumpir el tratamiento.

Comparar

En mujeres de 50 a 79 años que no están tomando THS, una media de 9 a 17 de cada 1.000 serán IF-2019-38269631-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



diagnosticadas con cáncer de mama en un período de 5 años. En mujeres entre 50 y 79 años que están tomando THS con estrógeno-progestágeno durante 5 años, habrá de 13 a 23 casos de cada 1.000 usuarias (es decir, de 4 a 6 casos adicionales).

Debe someterse a exámenes de las mamas regularmente. Consulte a su médico si detecta algún cambio como:

- hoyuelos en la piel
- cambios en el pezón
- cualquier bulto que pueda ver o notar

Además, se recomienda que se una a los programas de mamografías de detección cuando se le ofrezca. Para las mamografías de detección, es importante que informe al enfermero/profesional sanitario que le realice la radiografía que es usuaria de THS, ya que estos medicamentos pueden aumentar la densidad de las mamas, lo cual puede afectar al resultado de la mamografía. Cuando se aumenta la densidad de la mama, puede que la mamografía no detecte todos los bultos.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama. El uso de THS con estrógeno solos o con combinación de estrógenos-progestagenos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

El riesgo de cáncer de ovario varía con la edad. Por ejemplo, en mujeres de entre 50 y 54 años de edad que no siguen THS, se han observado alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un período de 5 años. En mujeres en tratamiento con THS durante 5 años, se han observado alrededor de 3 casos por cada 2.000 pacientes (es decir, alrededor de 1 caso adicional).

Efectos de la THS sobre el corazón y la circulación

Coágulos de sangre en una vena (trombosis)

El riesgo de **coágulos de sangre en las venas** es aproximadamente de 1,3 a 3 veces más alto en las usuarias de THS en comparación con las no usuarias, especialmente durante el primer año de toma.

Los coágulos de sangre pueden ser graves, y si uno se desplaza a los pulmones, puede causar dolor en el pecho, dificultad respiratoria, desmayo o incluso la muerte.

Usted tiene más probabilidades de tener un coágulo de sangre en las venas con la edad y si alguno de los siguientes casos le afecta. Informe a su médico si cualquiera de estas situaciones le afecta a usted:

- no puede caminar durante un tiempo prolongado a causa de una cirugía mayor, lesión o enfermedad (ver también sección 3, Si usted necesita someterse a una intervención quirúrgica).
- tiene un sobrepeso grave (IMC > 30 kg/m²).
- tiene un problema de coagulación sanguínea que necesita un tratamiento a largo plazo con un medicamento usado para prevenir los coágulos de sangre.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

- alguno de sus familiares cercanos ha tenido alguna vez un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano.
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES).
- tiene cáncer.

Para los síntomas de un coágulo de sangre, ver “Deje de tomar GADOFEM® y acuda inmediatamente al médico”.

Comparar

En las mujeres mayores de 50 años que no están tomando THS, se espera que una media de 4 a 7 de cada 1.000 tengan un coágulo de sangre en una vena en un período de 5 años.

En mujeres mayores de 50 años que han estado tomando THS con estrógeno- progestágeno habrá de 9 a 12 casos de cada 1.000 usuarias (esto es, 5 casos adicionales) en un periodo de 5 años.

Enfermedad coronaria (ataque al corazón)

- No hay evidencia que la THS evite un ataque al corazón.
- Las mujeres mayores de 60 años usuarias de THS con estrógeno-progestágeno son ligeramente más propensas a desarrollar una enfermedad cardíaca que las que no toman ninguna THS.

Accidente cerebrovascular

El riesgo de tener un accidente cerebrovascular es de aproximadamente 1,5 veces mayor en las usuarias de THS en comparación con las no usuarias. El número de casos adicionales de accidente cerebrovascular debido al uso de THS aumentará con la edad.

Comparar

En las mujeres mayores de 50 años que no están tomando THS, se espera que una media de 8 de cada 1.000 tengan un accidente cerebrovascular en un periodo de 5 años. Para mujeres mayores de 50 años que están tomando THS, se producirán 11 casos de cada 1.000 usuarias, en un periodo de 5 años (esto es, 3 casos adicionales).

Otras enfermedades

La THS no previene la pérdida de memoria. Existe alguna evidencia de una pérdida de memoria mayor en las mujeres que comienzan a utilizar THS después de los 65 años de edad. **Consulte con su médico.**

- Si usted tiene un **trastorno renal** y tiene niveles elevados de **potasio sérico**, particularmente si está tomando otros medicamentos que incrementan el potasio sérico, su médico deberá controlar los niveles séricos de potasio durante el primer mes de tratamiento.
- Si usted tiene la **presión arterial elevada**, puede experimentar una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con GADOFEM®. GADOFEM® no debe usarse para el tratamiento de la hipertensión.
- Si usted tiene tendencia a desarrollar **manchas de decoloración** (cloasma) en la cara, evite la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tome GADOFEM®.

Uso de GADOFEM® con otros medicamentos



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de GADOFEM®, lo que puede conducir a un sangrado irregular. Estos medicamentos son los siguientes:

- medicamentos para la **epilepsia** (como barbitúricos, fenitoina primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato y felbamato)
- medicamentos para la **tuberculosis** (como rifampicina y rifabutina)
- medicamentos para la **infección por VIH** y para la **infección por el virus de la Hepatitis C** (llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa como nevirapina, efavirenz, nelfinavir y ritonavir)
- preparados a base de plantas que contienen **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*)
- medicamentos para el **tratamiento de infecciones fúngicas** (como griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol)
- medicamentos para el **tratamiento de infecciones bacterianas** (como claritromicina, eritromicina)
- medicamentos para el **tratamiento de ciertas enfermedades del corazón, tensión arterial alta** (como verapamilo, diltiazem)
- jugo de pomelo

Los siguientes medicamentos pueden causar pequeños aumentos en el potasio sérico:

- medicamentos usados en el tratamiento de:
- **inflamación o dolor** (p.ej. aspirina, ibuprofeno)
- **ciertos tipo de enfermedad coronaria o hipertensión** (por ej. diuréticos (comprimidos para orinar), inhibidores de la ECA (p.ej. enalapril), antagonistas del receptor de angiotensina II (p.ej. losartan)). Si usted está bajo tratamiento con medicamentos para la hipertensión arterial y toma GADOFEM® puede tener un descenso adicional de la presión sanguínea.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica, plantas medicinales y otros productos naturales.

Pruebas de laboratorio

Si usted necesita un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio que está tomando GADOFEM®, porque este medicamento puede afectar los resultados de algunas pruebas.

Embarazo y lactancia

GADOFEM® está indicado en mujeres postmenopáusicas.

Si se queda embarazada mientras está tomando GADOFEM®, debe suspender inmediatamente el tratamiento y contactar con su médico.

Conducción y uso de máquinas

No hay datos que sugieran que GADOFEM® afecta a la capacidad de conducir o de manejar máquinas.

GADOFEM® contiene lactosa

GADOFEM® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que tiene una **intolerancia a ciertos azúcares**, consulte con él antes de tomar GADOFEM®.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



3. Cómo tomar GADOFEM®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico decidirá la duración del tratamiento.

Tome un comprimido una vez al día, preferiblemente a la misma hora. Trague el comprimido entero con agua. Puede tomar GADOFEM® con o entre comidas. Empiece el siguiente envase calendario el día después de que finalice el actual envase.

No haga una pausa entre los envases.

Si usted ha estado tratada con otros medicamentos de THS: continúe su tratamiento hasta que termine el envase actual y haya tomado todos los comprimidos de este mes. Tome su primer comprimido de GADOFEM® el día siguiente.

No haga una pausa entre los comprimidos anteriores y los comprimidos de GADOFEM®.

Si este es su primer tratamiento con THS: puede empezar el tratamiento con GADOFEM® cualquier día.

Si toma más GADOFEM® del que debe

Si usted ha tomado demasiados comprimidos de GADOFEM® por error, puede sufrir mareos, vómitos o tener algún sangrado parecido a la regla. No es necesario un tratamiento específico pero consulte a su médico o farmacéutico si está preocupada.

Si ha tomado más GADOFEM® del que debiera, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o llame al Servicio de Información Toxicológica (Tel: 91 562 04 20) indicando el medicamento y la cantidad utilizada.

Consulte inmediatamente a su médico, hospital o centro de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Buenos Aires: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Alejandro Posadas – Haedo (Provincia de Buenos Aires): (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar GADOFEM®

Si usted ha olvidado tomar el comprimido a su hora habitual y han pasado menos de 24 horas, debe tomarlo lo antes posible. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual.

Si pasan más de 24 horas, deje el comprimido olvidado en el envase. Continúe tomando el resto de los comprimidos a su hora habitual cada día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar los comprimidos durante varios días, puede producirse una hemorragia irregular.

Si interrumpe el tratamiento con GADOFEM®

Puede empezar a notar los síntomas de la menopausia de nuevo, que pueden incluir sofocos, trastornos del sueño, nerviosismo, mareo o sequedad vaginal. También empezará a perder masa ósea cuando deje de tomar GADOFEM®. Consulte a su médico o farmacéutico si quiere interrumpir el tratamiento con GADOFEM®. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si necesita intervención quirúrgica

Si usted va a someterse a una intervención quirúrgica, comunique al cirujano que está tomando GADOFEM®. Puede necesitar interrumpir el tratamiento con GADOFEM® durante unas 4 a 6 semanas antes de la intervención para reducir el riesgo de la formación de coágulos de sangre (ver


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

también sección 2 “Coágulos de sangre en una vena”). Pregunte a su médico cuándo puede retomar el tratamiento con GADOFEM®.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, GADOFEM® 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 coronaria
- accidente cerebrovascular
- probable pérdida de memoria si la THS se ha iniciado después de los 65 años de edad.

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

La siguiente lista de efectos adversos se ha asociado con el uso de GADOFEM®:

Efectos adversos más frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sangrado inesperado parecido a la regla (ver también sección 2 “THS y cáncer”)
- sensibilidad en las mamas
- dolor en las mamas

Durante los primeros meses de tratamiento con GADOFEM®, puede aparecer **sangrado inesperado parecido a la regla**. Por lo general, es temporal y normalmente desaparece con el tratamiento continuado. Si no es así, consulte a su médico.

Efectos adversos frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- depresión, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo
- cefalea
- dolor abdominal, náuseas, aumento del abdomen
- bultos en las mamas (neoplasia benigna de mama), aumento de tamaño de las mamas
- aumento de tamaño de los miomas uterinos
- crecimiento no canceroso de las células del cuello del útero (neoplasia benigna cervical)
- trastorno menstrual
- secreción vaginal
- pérdida de energía, retención de líquidos localizada

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- aumento o disminución del peso, pérdida o aumento del apetito, aumento de las grasas en sangre
- trastornos del sueño, ansiedad, disminución del deseo sexual
- pinchazos o sensación de calor, disminución de la capacidad de concentración, mareo
- trastorno ocular (p.ej. ojos rojos), alteración visual (p.ej. visión borrosa)
- palpitaciones



Gador S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

- coágulos de sangre, trombosis venosa (ver también sección 2 “Coágulos de sangre en una vena (trombosis”), hipertensión, migraña, inflamación de las venas, varices
- dificultad para respirar
- trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto
- alteración de los enzimas hepáticos (quedará reflejado en los análisis de sangre)
- problemas en la piel, acné, pérdida de pelo, picor en la piel, exceso de pelo
- dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, calambres musculares
- trastornos e infecciones del tracto urinario
- cáncer de mama, hipertrofia de la pared interna del útero, crecimiento benigno inusual en el útero, aftas, sequedad y picor vaginal
- bultos en las mamas (mamas fibroquísticas), trastornos de los ovarios, cuello del útero y útero, dolor pélvico
- retención de líquidos generalizada, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la sudoración

Efectos adversos raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes):

- anemia
- mareo
- pitidos en los oídos
- piedras en la vesícula
- dolor muscular
- inflamación de las trompas de Falopio
- excreción de leche por los pezones
- escalofríos

A continuación se recogen los efectos adversos de estudios clínicos realizados en mujeres con hipertensión arterial:

- elevación de la concentración de potasio en sangre (hipercalemia), que a veces causa calambres musculares, diarrea, náuseas, mareo o cefalea
- fallo cardíaco, aumento del tamaño del corazón, palpitaciones, efectos en el ritmo cardíaco
- aumento de la concentración de aldosterona en sangre.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados en relación a otros medicamentos utilizados en la 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 nudoso)
- erupción cutánea con rojeces en forma de diana o llagas (eritema multiforme)

Comunicación de efectos adversos:

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

5. Conservación de GADOFEM®: Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase: Envases conteniendo 28 comprimidos recubierto

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°53.161

Fecha última revisión:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-37864226-GADOR- Inf. pacientes - Certificado N53161

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.06 14:59:28 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.06 14:59:30 -03'00'