



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

2611

BUENOS AIRES,

16 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013210-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto GYNODIAN DEPOT / ENANTATO DE PRASTERONA - VALERATO DE ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE - ENANTATO DE PRASTERONA 200 mg - VALERATO DE ESTRADIOL 4 mg, autorizado por el Certificado Nº 35.319.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 367 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

SP  
M  
✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

2611

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de rótulos foja 301, foja 328 y foja 355 desglosándose foja 301, prospectos de fojas 286 a 300, de fojas 313 a 327 y de fojas 340 a 354, desglosándose de fojas 286 a 300, e información para pacientes de fojas 302 a 312, de fojas 329 a 339 y de fojas 356 a 366, desglosándose de fojas 302 a 312; para la Especialidad Medicinal denominada GYNODIAN DEPOT / ENANTATO DE PRASTERONA - VALERATO DE ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE - ENANTATO DE PRASTERONA 200 mg - VALERATO DE ESTRADIOL 4 mg, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.319 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.



2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2611

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

Expediente N° 1-0047-0000-013210-15-8

DISPOSICIÓN N°

2611

mel-ji

Dr. ROBERTO LEGE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

UP  
M

2011  
286

**Proyecto de Prospecto** 16 MAR. 2016

GYNODIAN DEPOT®  
ENANTATO DE PRASTERONA  
VALERATO DE ESTRADIOL

Venta bajo receta

Industria Mexicana

**Composición**

1 ml de solución contiene: enantato de prasterona (enantato de DHEA) 200,00 mg, valerato de estradiol 4,00 mg.

Excipientes: benzoato de bencilo, aceite ricino uso inyectable.

**Forma Farmacéutica**

Solución para inyección.

**Indicaciones**

Manifestaciones carenciales típicas del climaterio femenino o después de ovariectomía, tales como: oleadas de calor, sudoración, trastornos del sueño, estados depresivos, irritabilidad, cefalea y vértigos.

Además, Gynodian Depot puede influir favorablemente sobre la vejiga irritable - muy frecuente en el climaterio - así como sobre las manifestaciones regresivas de la piel y de las mucosas (particularmente en la región genital) que suelen aparecer en la edad más avanzada y sobre los trastornos osteoporóticos.

**Acción Terapéutica**

Gynodian Depot es la asociación de valerato de estradiol -un éster del estrógeno genuino de la mujer, acreditado desde hace tiempo en el tratamiento de los trastornos climatéricos- con el enantato de prasterona. El efecto de ambas hormonas se complementa favorablemente.

Gynodian Depot elimina las manifestaciones vegetativas provocadas por el déficit hormonal. En general, el efecto de Gynodian Depot se instaura ya a los pocos días después de la inyección y se mantiene, por un término medio de 4 a 6 semanas.

**Propiedades Farmacológicas**

BAYER S.A  
3662 (B4705EHD) Munro  
JOSE LUIS P...  
3071 (G...)  
3.011.001.0...  
PROCES...  
11 343

BAYER S.A  
Página 1 de 27

M



26111

**Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Prasterona y estrógenos

Código ATC: G03EA03.

El efecto de Gynodian Depot sobre los síntomas característicos del déficit hormonal durante el climaterio (p. ej.: sofocos, crisis de sudoración, estados depresivos) habitualmente se verifican a los pocos días de administrado el preparado y se mantienen por el lapso de 4 a 6 semanas.

La influencia favorable sobre el estado mental de la mujer durante su utilización resulta bastante notoria.

El efecto antigonadotrófico (marcado incremento de la excreción urinaria de estrógenos y disminución de la eliminación de gonadotrofinas a valores semejantes a la madurez sexual) perdura aproximadamente 28 días.

La aparición del proceso de involución cutáneo asociado al proceso de envejecimiento puede ser demorado mediante la estrógenoterapia sistémica. Dentro de éste, los cambios atróficos de la región genital, los que son causa frecuente de disconfort en la mujer en esta etapa de la vida.

**Farmacocinética**

Valerato de Estradiol: el valerato de estradiol se absorbe en forma completa pero retardada a partir del depósito oleoso intramuscular, alcanzando su pico plasmático entre el 3° y 5° día luego de su administración.

Las esterases plasmáticas y hepáticas descomponen rápidamente el valerato de estradiol en estradiol y ácido valerianico. El posterior metabolismo del ácido valerianico por beta- oxidación resulta en CO2 y agua como productos finales. El estradiol es sometido a diversos pasos de hidroxilación y sus metabolitos, como así también la parte no modificada, son finalmente conjugados. Los productos intermedios del metabolismo son estrona y estriol, los que presentan una actividad estrogénica por sí mismos de menor magnitud que la del estradiol. Las proporciones de estos tres estrógenos remeda la situación fisiológica. En un estudio empleando valerato de estradiol marcado radiactivamente, alrededor de un 20% de la sustancia radiactiva presente en el plasma correspondía a esteroides no conjugados, un 17% a esteroides glucuronizados y un 33% a esteroides sulfatados. Alrededor de un 30% de las sustancias no fueron extraídas de la fase acuosa y, por lo tanto, representan metabolitos de alta polaridad.

El estradiol y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones (relación orina/heces = 9:1).

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1665EH0) MD  
JOSE LUIS ...  
FODERAL ...  
DIPLO ...  
LA PROFESION ...

BAYER S.A.  
RICARDO GUERRERAZ 3652  
VERONICA CALARO  
CO-DIRECTORA  
MÚLTIPLE PROFESIONAL 13119

M

26.11

288

En el plasma, el estradiol se encuentra principalmente unido a proteínas. Un 37% está ligado a SHBG y un 61% a la albúmina. No debe de esperarse acumulación de estradiol. El valerato de estradiol del Gynodian Depot es completamente biodisponible. El desdoblamiento del valerato de estradiol a la droga activa es también completo.

Enantato de prasterona: el enantato de prasterona se absorbe en forma completa a partir de su depósito oleoso intramuscular dentro de los 30 días posteriores a su administración.

Una inyección de 200 mg de enantato de prasterona logra niveles plasmáticos de 9 ng/ml dentro de 1 - 4 días. La concentración decrece de acuerdo a la tasa de liberación desde el depósito y la hidrólisis del éster, con una vida media de aproximadamente 9 días. Luego de aproximadamente 18 días, se alcanzan nuevamente niveles fisiológicos de prasterona. El efecto de depósito, en el sentido de niveles claramente detectables en plasma, se mantiene por aproximadamente 18 días.

El enantato de prasterona es completamente hidrolizado, transformándose en prasterona y ácido enántico. La prasterona "per se" se comporta como la dehidroepiandrosterona endógena. Ejerce su acción en la periferia y es sometida al metabolismo intermedio. El esteroide es rápidamente metabolizado. Luego de la administración endovenosa, la vida media de eliminación es de 44 minutos.

Una escasa fracción de la prasterona se excreta por orina conjugada y sin modificaciones. La mayor parte es metabolizada y conjugada. La ruta principal de eliminación son los riñones y un 99% de todos los metabolitos presentes en la orina son conjugados solubles en agua.

Dentro de los 30 días, alrededor del 91% de la dosis administrada es excretada por la orina (94%) y por las heces (6%). La vida media de eliminación de los metabolitos es de 3,6 días.

El enantato de prasterona es completamente biodisponible a partir de su depósito oleoso intramuscular. La conversión de enantato de prasterona a prasterona (dehidroepiandrosterona) es completa.

### Datos preclínicos de seguridad

Además de los estudios con los dos componentes activos, valerato de estradiol y enantato de prasterona solos, también se tomaron en consideración, para la evaluación toxicológica del riesgo derivado del uso del Gynodian Depot, los datos obtenidos para el 17 $\beta$  estradiol, el metabolito farmacológicamente activo del valerato de estradiol.

En estudios sobre tolerancia sistémica con administración repetida, no se observaron reacciones sistémicas de intolerancia que pudieran constituir objeción al uso del preparado en dosis terapéuticas. Los estudios experimentales en animales, para la evaluación de un posible

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 365 - (B1605END) Munro  
JOSE LUIS GONZALEZ  
PODERADO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESION Nº 11.343

Página 3 de 27

RECIBI  
V. [Signature]  
C. [Signature]  
M. [Signature]

C

26.11



potencial tumorigénico, sólo se llevaron a cabo con el componente estrogénico (valerato de estradiol). Los estudios no indicaron un potencial tumorigénico en caso de uso terapéutico en humanos. No se han realizado estudios adicionales de tumorigenicidad con la combinación de los fármacos y no se considera necesaria su realización, debido a que los componentes del Gynodian Depot son ésteres de esteroides de ocurrencia endógena, los cuales se vuelven activos luego de la hidrólisis del éster. El empleo del preparado ocasiona un aumento de los niveles plasmáticos de esta hormona endógena, el cual se encuentra dentro de la variación fisiológica de la mujer sana. Ya que el propósito del tratamiento es el reemplazo de los déficits hormonales endógenos, es altamente improbable que se exceda la concentración plasmática fisiológica. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

No se han realizado estudios de toxicología reproductiva con Gynodian Depot. Dado que el empleo terapéutico del preparado no ocasiona ningún aumento no fisiológico del nivel hormonal endógeno, no es de esperar un potencial teratogénico aun después del tratamiento inadvertido de la mujer durante el embarazo. Sin embargo, se debe descartar la presencia de un embarazo antes del tratamiento con Gynodian Depot.

Los estudios in vitro con 17β estradiol no arrojaron indicios de un potencial mutagénico.

## DOSIFICACION Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

### Método de administración

Solución para inyección intramuscular.

### Régimen de Dosificación

Los anticonceptivos hormonales se deben interrumpir cuando se inicia una TRH, y se debe recomendar a la paciente que utilice métodos anticonceptivos no hormonales, si fuera necesario

### **¿Cómo comenzar con Gynodian Depot®?**

Pacientes postmenopáusicas y/o histerectomizadas pueden comenzar la terapia con **Gynodian Depot®** en cualquier momento.

### **Cambio de otra terapia de reemplazo hormonal (TRH) (cíclica, secuencial o combinada continua)**

Las mujeres que cambien de otra TRH deben completar el ciclo actual de terapia antes de iniciar la terapia con **Gynodian Depot®**

BAYER S.A.  
CALLE 52 - (B1605END) Montevideo  
JOSE LUIS ROBLE  
APROBADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11343

BAYER S.A.  
RICAURTE 307 - 2817 - 301  
FARMACIA GONZALEZ  
CC-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



**Posología**

En general se administra una ampolla (1 ml) o jeringa precargada por vía intramuscular cada 4 semanas. Si se mantiene la mejoría de los síntomas, el intervalo entre las inyecciones puede ser prolongado correspondientemente.

**Administración**

Como todas las soluciones oleosas, Gynodian Depot debe inyectarse exclusivamente por vía intramuscular. Las reacciones de corta duración (cosquilleo en la garganta, accesos de tos, disnea) que se presentan en casos aislados durante o inmediatamente después de la inyección intramuscular de soluciones oleosas, pueden evitarse, como se ha comprobado, practicando muy lentamente la inyección.

**Régimen combinado**

En las mujeres con el útero intacto, por lo general, el progestágeno se agrega durante **12 a 14 días** de cada ciclo de 28 días, en forma secuencial.

**Contraindicaciones**

- Embarazo
- Sangrado genital de causa no determinada
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Cáncer de mama conocido o sospechado
- Tumores de hígado anteriores o antecedentes de tumores de hígados (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Hipertrigliceridemia severa
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Un riesgo alto de trombosis venosa o arterial
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

**Advertencias especiales y precauciones de uso**

PLB\_Gynodian Depot\_ CCDS11

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutierrez 3652 - Tel. 5582111  
 JOSE LUIS KOLE  
 DIRECTOR GENERAL  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 1134

**BAYER S.A.**  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 ESTRELLA CASARO  
 DIRECTOR GENERAL  
 MATRICULA PROFESIONAL 15114



Antes de iniciar la terapia, se deben tener en cuenta todas las afecciones y todos los factores de riesgo mencionados a continuación a la hora de determinar la relación riesgo/beneficio individual del tratamiento para la paciente.

Durante el uso de Gynodian Depot, **se debe evitar cualquier inyección adicional** en caso de que se descubra una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Migraña o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos que se producen por primera vez durante el uso de este producto, u otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas de un evento trombótico o sospecha de este.

En caso de aparición por primera vez o de deterioro de las siguientes afecciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis de la relación riesgo/beneficio individual considerando la posible necesidad de interrumpir la terapia.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y que reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

- Diabetes mellitus
- Presión arterial alta
- Otosclerosis
- Epilepsia
- Porfiria
- Corea menor
- Enfermedad mamaria benigna
- Asma
- Migraña
- Lupus eritematoso sistémico

Debe evitarse un embarazo durante el tratamiento. Por lo tanto, dependiendo de la situación individual, las pacientes que conserven su función menstrual y estén expuestas a un embarazo, deben emplear métodos anticonceptivos no hormonales.

Si durante el tratamiento con Gynodian Depot no se presentaran las hemorragias menstruales en los intervalos acostumbrados, hay que contar con la posibilidad de un embarazo pese al

BAYER S.A  
 Ricardo Gutiérrez 2652 (B1075EHD) Munro  
 JOSE LUIS RILE  
 MODERADO  
 INGENIERO TECNICO  
 MATRICULA PROFESION N. 11.343

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

2611



empleo de medidas anticonceptivas. En tal caso se interrumpirá el tratamiento hasta que se haya realizado un diagnóstico diferencial.

Si durante el tratamiento con Gynodian Depot aparecieran manifestaciones de hirsutismo en la cara y en las piernas o modificaciones en la voz, es muy improbable que sean debidas al empleo del preparado pues, como se sabe, este tipo de manifestaciones se presenta espontáneamente con cierta frecuencia durante el climaterio. No obstante, es recomendable mantener bajo cuidadosa observación médica a aquellas pacientes que hagan uso profesional de su voz.

Ante la más pequeña modificación del timbre o tono de la voz (cansancio fácil de la voz, aspereza, ronquera) es conveniente interrumpir el tratamiento, ya que si la alteración es irreversible no se podrá determinar en cada caso si se trataba de una virilización espontánea o no.

Debe tenerse en cuenta el potencial de un aumento del riesgo de trombosis de una manera sinérgica en las mujeres que tienen una combinación de estos factores de riesgo o que presentan un factor de riesgo individual de mayor severidad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. No se debe recetar una TRH si la evaluación riesgo/beneficio es negativa.

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, guiados por las contraindicaciones y las advertencias y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

Todos estos casos requieren cuidadosa vigilancia médica. También pueden modificarse los requerimientos de antidiabéticos orales o insulina.

### **Tromboembolismo venoso**

Los estudios epidemiológicos y randomizados y controlados han sugerido un incremento en el riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), p. ej.: trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP). Por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo cuando se prescriba TRH a una paciente con antecedentes de factores de riesgo para TEV.

Los factores de riesgo de TEV generalmente aceptados incluyen: historia personal, historia familiar (la aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente temprana puede indicar una predisposición genética) y obesidad severa.

RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605END) Munro  
JOSE LUIS ROLE  
N.º 11 343  
MATRÍCULA PROFESIONAL

RICARDO GUTIERREZ 3652  
VENONICA CASARO  
C.O. DE BELICORA TECNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL

M

2611

2013

El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV también puede aumentar temporalmente durante inmobilizaciones prolongadas, cirugía mayor electiva o postraumática, o traumatismo mayor. Según la naturaleza del hecho y la duración de la inmovilización, deberá considerarse la interrupción temporaria de la THR.

### **Tromboembolismo Arterial (TEA)**

Dos grandes estudios que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) de manera continua y combinada demostraron un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica durante el primer año de su uso y no evidenciaron beneficios luego de ese tiempo de empleo. Un gran estudio que empleó EEC solos mostró una potencial reducción del riesgo de enfermedad coronaria isquémica en mujeres entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total de estudio. En dos grandes estudios clínicos con EEC solos o asociados con MPA se comprobó un aumento del 30 a 40% en el riesgo de accidente cerebrovascular. Se desconoce, si estos hallazgos son extrapolables a otros preparados para terapia hormonal o a otras vías no orales de administración.

### **Enfermedad vesicular**

Se sabe que los estrógenos aumentan el potencial de la bilis de producir litos. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

### **Demencia**

Existe sólo limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon EEC, acerca de que la terapia hormonal podría incrementar el riesgo de demencia cuando el tratamiento es iniciado en mujeres de 65 años o más edad. Tal riesgo puede ser disminuido si el tratamiento es iniciado al inicio del climaterio, como se ha comprobado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos son extrapolables a otros preparados de terapia hormonal.

### **Tumores**

Cáncer de mama: Los estudios clínicos y observacionales han reportado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que han recibido terapia hormonal durante varios años. La estimación del riesgo relativo global del diagnóstico de cáncer de mama sobre?

ricardo Gutierrez 3652 (B...)  
JOSE LUIS  
APODERA  
DIRECTOR DE  
PROFESION

Página 8 de 27

2611



la base de más de 50 estudios epidemiológicos, se ubica en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y parecería ser menor o posiblemente neutro con la administración de estrógenos solos.

Dos grandes estudios randomizados con EEC solos o asociados a MPA reportaron un riesgo relativo de 0,77 (Intervalo de confianza, IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24(IC 95%: 1,01-1,54) luego de 6 años de tratamiento. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El riesgo aumentado desaparece en forma gradual luego de algunos años de suspendida la terapia.

La terapia hormonal incrementa la densidad mamográfica y esto puede afectar en forma negativa la detección radiológica del cáncer mamario en algunos casos.

Cáncer de ovario: El cáncer de ovario tiene menor prevalencia que el cáncer de mama.

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario es levemente mayor para las pacientes que reciben una TRH, en comparación con las mujeres que nunca han usado una TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, CI del 95%: 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, CI del 95%: 1.10-1.19). Para las mujeres que usan actualmente TRH, el riesgo de cáncer de ovario aumentó aún más (RR 1.43, CI del 95%: 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se demostraron en todos los estudios, incluidos los ensayos controlados aleatorizados, p. ej., la Iniciativa de Salud de las Mujeres (the Women's Health Initiative, WHI). Además, no se ha demostrado de forma consistente un efecto de duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Cáncer de endometrio: El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Para reducir, si bien no eliminar este riesgo, es fundamental combinar la terapia estrogénica con un progestágeno con la duración adecuada por ciclo de tratamiento en las mujeres no histerectomizadas.

Tumores hepáticos: En casos poco frecuentes, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los productos de TRH y, con todavía menos frecuencia, se observaron casos de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, esos tumores pueden producir hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

BAYER S.A.  
Ricardo Gutierrez 3652 (BARRIO DE LA UNIÓN) Muni.  
JOSE LUIS ROLE  
APODERADO  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERONICA COLOMBO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 15119

2611

295

Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

### Otras afecciones

Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

Las alteraciones no severas de la función hepática, incluidas hiperbilirrubinemias, como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, necesitan supervisión estrecha, y se debe vigilar la función hepática en forma periódica. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, se debe suspender el uso de TRH.

Las mujeres con niveles moderadamente elevados de triglicéridos necesitan supervisión especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada con un aumento aún mayor de los niveles de triglicéridos, que implica el riesgo de pancreatitis aguda.

Si bien la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, generalmente no hay necesidad de alterar el régimen terapéutico en las pacientes con diabetes mellitus que reciben una TRH. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben controlarse de cerca mientras reciban una TRH.

Ciertas pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica mientras reciben una TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento requiere una evaluación del endometrio.

Los fibromas (miomas) uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, debe interrumpirse el tratamiento.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

### Examen médico/consulta médica

Un historial médico completo debe ser elaborado y debe llevarse a cabo un examen físico previo al inicio o reinicio de la terapia hormonal, teniendo en cuenta las contraindicaciones y precauciones especiales, y debe ser repetido periódicamente. La frecuencia y naturaleza de

HAYER S.A.  
JOSE LUIS R. LE  
PROFESOR

Página 10 de 27

PLB\_Gynodian Depot\_ CCDS11

22



26 JUN 2018

estos exámenes deben ser establecidos según las recomendaciones actuales y ser adaptados a la paciente individual, pero deben, en general, incluir los órganos pélvicos, incluyendo citología cervical de rutina, abdomen, mamas y presión sanguínea.

**Empleo en pediatría**

Gynodian Depot no está indicado para uso en niños y adolescentes.

**Empleo en ancianos**

No existen datos que sugieran la necesidad de un ajuste de dosis en adultos mayores. Para mujeres mayores de 65 años, tener en cuenta las advertencias especiales y precauciones de uso.

**Empleo en insuficiencia hepática**

Gynodian Depot no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en esta población.

**Empleo en insuficiencia renal**

Gynodian Depot no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en esta población.

**Empleo en el embarazo o lactancia**

El uso de Gynodian Depot durante el embarazo está contraindicado. Solamente una pequeña fracción del estradiol y sus metabolitos pasan a la leche materna. No existe información disponible acerca del paso del enantato de prasterona a la leche materna.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Efectos de otros medicamentos sobre Gynodian Depot**

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que generan inducción de las enzimas microsomales, lo cual puede resultar en un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y a su vez generar cambios en el perfil de sangrado uterino o generar una reducción del efecto terapéutico.

M

BAYER S.A.  
Calle Guaymas 3652 - (01605EHD) Munro  
JOSE LUIS ROLE  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
CÓDIGO PROFESIONAL N° 11 343

BAYER S.A.  
RICAÑO  
Página 11 de 27  
CÓDIGO PROFESIONAL N° 11 343

2611

798

*Sustancias que aumentan la depuración de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción de enzimas):*

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción de las enzimas ya se puede observar después de unos días de tratamiento. El nivel máximo de inducción de enzimas se observa, generalmente, luego de unas pocas semanas. Después de interrumpido el tratamiento con este fármaco, la inducción de las enzimas puede mantenerse durante alrededor de cuatro semanas.

*Sustancias con efectos variables sobre la depuración de las hormonas sexuales:*

Cuando se los administra de forma concomitante con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa de VIH/SIDA y muchos inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno. Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

*Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas):*

Los inhibidores fuertes y moderados del citocromo CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina y eritromicina), el diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno.

*Interacción con el alcohol*

La ingesta aguda de alcohol durante el uso de TRH puede provocar aumentos en los niveles de estradiol circulante.

**Otras formas de interacción**

*Análisis de laboratorio*

El uso de esteroides sexuales puede influenciar los resultados de ciertos análisis de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, adrenal y renal; los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas; los parámetros de metabolismo de hidratos de carbono y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios, generalmente, se mantienen dentro del rango normal de laboratorio.

**Efectos Secundarios**

**BAYER S.A**  
Ricardo Gutierrez 3654 - (B1665END) Munro  
**JOSE LUIS RITE**  
ASISTENTE  
LABORATORIO TECNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

PLB\_Gynodian Depot, CDDSI

26.1.11

2018

Efectos indeseables serios asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal están también mencionados en "Advertencias especiales y precauciones de uso".

En raras ocasiones, se han informado los siguientes efectos indeseables: Erupciones, reacciones de hipersensibilidad y diversos trastornos cutáneos (incluidos prurito, eccema, urticaria, reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, caída del cabello, eritema nodoso, acné).

En casos poco frecuentes, pueden producirse aumento de la libido; dolor, sensibilidad o agrandamiento de las mamas; aumento o disminución del peso corporal; edema; sangrado uterino; manchado y signos de virilización.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (vea "Advertencias especiales y precauciones de uso"). Las TRH solo con estrógeno y las de combinación de estrógeno y progestina se han asociado con un aumento leve del riesgo de cáncer de ovario en estudios epidemiológicos. El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años). Consulte la Sección "Advertencias especiales y precauciones de uso".

### **Sobredosificación**

Los estudios de toxicidad aguda con los componentes individuales valerato de estradiol y enantato de prasterona (enantato de DHEA), como así la combinación de ambas indican que aun en el caso de la administración inadvertida de múltiples dosis terapéuticas, no deben esperarse riesgos de toxicidad aguda. La sobredosis puede causar náuseas y vómitos y, en algunas mujeres, puede generar sangrado por privación.

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

En Argentina:

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

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: TE. (0221) 451-5555.

En Uruguay:

Comunicarse con CIAT (2) 1722.

### **Presentación**

Envase conteniendo:

1 ampolla de 1 ml

1 Jeringa precargada de 1 ml

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

**BAYER S.A**  
Ricardo Gutiérrez 3552 - (B1695EHD) Munro  
Dr. **LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
PROFESIÓN N° 11.343

H... S...  
R...  
S...  
M...  
Página 13 de 27

2



Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) y fuera del alcance de los niños.

Proteger de la luz. Una vez abierto el estuche utilizar de inmediato el producto y deséchese la jeringa.

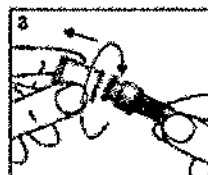
El producto debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de la administración. Solo se debe utilizar la solución si es transparente y no tiene partículas.

### Instrucciones para el manejo de la jeringa precargada

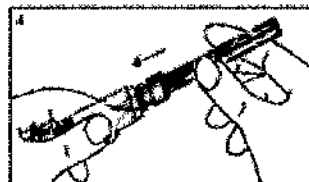
1. Extraiga la jeringa y sus componentes rompiendo la película de aluminio del estuche



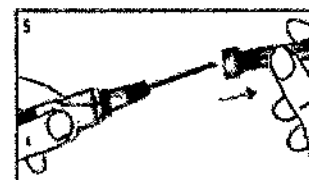
2. Retire la tapa de goma de la jeringa



3. Sostenga firmemente la funda y retire la tapa



4. Coloque la aguja en la jeringa



5. Retire la funda que protege a la aguja

6. Aplique la solución vía intramuscular

7. No se garantiza la esterilidad de este producto en caso de que el envase tenga señales de haber sufrido ruptura previa

Elaborado por:

BAYER DE MEXICO, S.A de C.V

Ojo de Agua, Ixtaczoquitlán C-94450 Orizaba, Ver.

PLB\_Gynodian Depot\_ CCDS

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1005EHD) Munro  
 LUIS POLE  
 APODERADO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 PROFESION N° 11.343

**BAYER S.A.**  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 VERÓNICA CASARÓ  
 CO-DIRECTORA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL 13129

2611



Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 35319

Versión: CCDS 11

Fecha de la última revisión

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**JOSE LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERONICA CASARO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119

2611

301

## Proyecto de Rótulo

GYNODIAN DEPOT®  
ENANTATO DE PRASTERONA  
VALERATO DE ESTRADIOL

Venta bajo receta

Industria Mexicana

### COMPOSICIÓN

1 ml de solución contiene: enantato de prasterona (enantato de DHEA) 200,00 mg, valerato de estradiol 4,00 mg.

Excipientes: benzoato de bencilo, aceite ricino uso inyectable.

### POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

### PRESENTACIÓN

Envase conteniendo:

1 ampolla de 1 ml

1 Jeringa precargada de 1 ml

Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) y fuera del alcance de los niños.

Proteger de la luz. Una vez abierto el estuche utilizar de inmediato el producto y deséchese la jeringa.

Elaborado por:

BAYER DE MEXICO, S.A de C.V

Ojo de Agua, Ixtaczoquitlán C-94450 Orizaba, Ver.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 35319

PLB\_Gynodian Depot\_ CCDS19

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
JOSÉ LUÍS ROLE  
PROFESOR TÉCNICO  
DIRECCIÓN PROFESIONAL N° 11 343

BAYER S.A.  
Página 16 de 27  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
MUNRO, BUENOS AIRES, ARGENTINA

2611  
302

## Información para el Paciente

GYNODIAN DEPOT®  
ENANTATO DE PRASTERONA  
VALERATO DE ESTRADIOL

Venta bajo receta

Industria Mexicana

### Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de usar este medicamento

Conserve todo este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarlas, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

Si considera que cualquiera de los efectos secundarios que tiene se torna serio o si advierte cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. ¿Qué es Gynodian Depot y para qué se usa?
2. Que debe saber antes de Usar Gynodian Depot
3. ¿Cómo usar Gynodian Depot?
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Gynodian Depot
6. Contenidos del Envase y otra Información
7. Información exclusiva para los profesionales de la salud

1 ml de solución de Gynodian Depot contiene: enantato de prasterona (enantato de DHEA) 200,00 mg, valerato de estradiol 4,00 mg

Los principios activos son valerato de estradiol y enantato de prasterona

### 1. ¿Qué es Gynodian Depot y para qué se usa?

Combinación hormonal para el tratamiento de las dolencias del climaterio.

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1615EHD) Monte  
**JOSE LUIS POLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11.343

Ricardo Gutiérrez 3652  
Montevideo, Uruguay  
Página 17 de 27

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

Los síntomas de deficiencia típicos del climaterio de la mujer o del periodo posterior a una ovariectomía (por ejemplo, sofocos, brotes de sudoración, alteraciones del sueño, depresión anímica, irritabilidad, dolores de cabeza, mareos).

Asimismo, Gynodian Depot influye en forma favorable en los signos de vejiga irritable, un evento que no es infrecuente en el climaterio, de involución cutánea y de la mucosa (particularmente en el área genital) que se producen normalmente con la edad avanzada, y en las dolencias osteoporóticas.

Gynodian Depot es una combinación de valerato de estradiol, un éster del estrógeno endógeno femenino, que está bien establecido como un tratamiento adecuado de las dolencias del climaterio en las mujeres, y enantato de prasterona (enantato de dehidroepiandrosterona [DHEA]). Ambas hormonas complementan la acción de la otra. Gynodian Depot suprime las alteraciones autonómicas que resultan de la deficiencia hormonal y tiene un efecto favorable en la psiquis y la vitalidad.

Por lo general, el efecto de Gynodian Depot comienza a ser evidente algunos días después de la inyección y dura, en promedio, de 4 a 6 semanas.

## 2. Que debe saber antes de usar Gynodian Depot

Antes de comenzar el uso de Gynodian Depot, se debe llevar a cabo un examen médico y ginecológico general minucioso (que incluya las mamas y un frotis citológico del cuello del útero).

Como precaución, se deben llevar a cabo exámenes de control a intervalos de alrededor de 6 meses.

### No use Gynodian Depot

En casos de:

- Está Embarazada
- Experimenta Sangrado Genital de causa no determinada
- Tiene o existe la sospecha de que tiene neoplasias premalignas o malignas influidas por hormonas sexuales.
- Tiene o existe la sospecha de que tiene cáncer de mama.
- Tiene o ha tenido tumores de hígado (benignos o malignos).
- Tiene Enfermedad hepática severa
- Tiene niveles severamente elevados de triglicéridos en sangre (fracción especial de lípidos sanguíneos).

PLB\_Gynodian Depot\_

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutierrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
 PODERADO  
 MEJOR TÉCNICO  
 PROFESION Nº 11 343

RICARDO GUTIERREZ  
 PODERADO  
 MEJOR TÉCNICO  
 PROFESION Nº 11 343  
 Página 18 de 27

- Ha tenido un infarto o accidente cerebrovascular recientemente.)
- Tiene o ha tenido trombosis (formación de coágulos de sangre) en los vasos sanguíneos de las piernas (Trombosis venosa profunda) o los pulmones (Embolia pulmonar).
- Tiene riesgo elevado de padecer trombosis venosa o arterial (coágulos de Sangre).
- Es alérgico a alguno de los Ingredientes de Gynodian Depot (vea Que contiene Gynodian Depot)

Si experimenta alguna de estas afecciones por primera vez mientras usa Gynodian Depot, deje de usar el medicamento de inmediato y consulte a su médico.

**Advertencias y precauciones**

**Antes de comenzar a usar Gynodian Depot**

Su médico analizará junto con usted los beneficios y los riesgos de usar Gynodian Depot. Por ejemplo, controlará si usted tiene un riesgo mayor de padecer trombosis debido a una combinación de factores de riesgo o a un factor de riesgo muy serio. En el caso de la combinación de factores, el riesgo puede ser mayor que la simple suma de los riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le recetará el tratamiento de TRH.

La paciente debe informar a su médico si tiene cualquiera de los siguientes trastornos: diabetes, presión arterial alta, otosclerosis, epilepsia, porfiria, corea menor, enfermedad mamaria benigna, asma, migraña y lupus eritematoso sistémico. En todos estos casos, es necesario realizar una supervisión médica estricta.

El requisito de antidiabéticos orales o insulina puede cambiar.

Si se produce un aumento del crecimiento del vello en la cara y en las piernas, y cambios en la voz durante el tratamiento con Gynodian Depot, es poco probable que esto esté causalmente relacionado con la preparación, ya que la experiencia demuestra que dichos signos de virilización pueden aparecer en forma espontánea durante el climaterio. Sin embargo, las pacientes que sufrirían un impedimento en su profesión si su voz para cantar o hablar se viera afectada en forma negativa deben permanecer en observación particularmente minuciosa durante el tratamiento.

Ante el primer indicio de cambios en la voz (fatiga de la voz con facilidad, ronquera y bronquedad), se recomienda interrumpir la terapia, dado que en el caso individual de un engrosamiento irreversible de la voz, será imposible determinar si se ha producido una virilización espontánea o no.

**Lo que debe saber sobre la TEV y Gynodian Depot**

Cardo Gutierrez 3652 (B1605END) Munro  
 JOSE LUIS RILE  
 APDORAD  
 INGENIERO TECNICO  
 PROFES O.N. N° 11 343

3057  
 Página 19 de 27

M

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolia venosa, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (la aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente temprana puede indicar una predisposición genética) y obesidad grave. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse la posibilidad de interrumpir temporalmente la terapia de reemplazo hormonal.

**Lo que debe saber sobre la enfermedad cardíaca y/o el accidente cerebrovascular y Gynodian Depot**

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, hormonas utilizadas para la terapia de reemplazo hormonal, sugieren que el riesgo de tener un ataque cardíaco (infarto de miocardio) puede aumentar ligeramente durante el primer año de uso. Ese riesgo no se observó en un estudio clínico grande con estrógenos equinos conjugados solos. En dos estudios clínicos grandes con estas hormonas, el riesgo de accidente cerebrovascular aumentó entre un 30% y un 40%.

**Si bien tales datos no están disponibles para Gynodian Depot, no debe utilizarse para prevenir el ataque cardíaco y/o accidente cerebrovascular.**

Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis (prolactinoma).

**Lo que debe saber sobre el cáncer y Gynodian Depot**

*Cáncer de mama*

En algunos estudios, se diagnosticó cáncer de mama con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal durante varios años. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento. Puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que tienen únicamente estrógenos. Si las mujeres dejan de recibir la terapia de reemplazo hormonal, este aumento del riesgo desaparece en el término de algunos años.

PLB\_Gynodian Depot\_00DS

BAYER S.A  
CALLE 1352 - (BAGSEHD) MUN...  
JOSE LUIS ROLE  
PROFESORADO  
MÉDICO TECNICO  
N. 11 343  
PROFESION

Página 20 de 27  
RICHARD...  
CL...  
M...

La terapia de reemplazo hormonal puede cambiar el aspecto de la imagen tomada en una mamografía (aumenta la intensidad de las imágenes mamográficas). En algunos casos, eso puede complicar la detección mamográfica de cáncer de mama. Por lo tanto, su médico podrá optar por usar también otras técnicas de detección de cáncer de mama.

Se deben realizar exámenes regulares de las mamas en las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal. También se debe monitorear minuciosamente el estado de las mamas en las mujeres con antecedentes o presencia conocida de nódulos mamarios o enfermedad fibroquística de las mamas.

### *Cáncer de ovario*

El cáncer de ovario es menos frecuente que el cáncer de mama.

Algunos estudios observacionales muestran un aumento leve en el riesgo general de desarrollar cáncer de ovario en las mujeres que han usado una TRH, en comparación con las mujeres que nunca han usado una TRH. En las mujeres que usan una TRH actualmente, este riesgo aumentó aún más. Estas asociaciones no se han mostrado en todos los estudios. No hay evidencia consistente de que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario esté relacionado con la duración del uso de la TRH. Sin embargo, el riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (durante varios años).

### *Tumor de hígado*

En casos poco frecuentes, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los productos de terapia de reemplazo hormonal y, con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores pueden producir hemorragia intra-abdominal con riesgo de vida.

### *Cáncer de endometrio*

En las mujeres con el útero intacto, la administración a largo plazo de estrógenos sin la adición de un progestágeno aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y, por ende, de carcinoma endometrial. Dado que Gynodian Depot no tiene actividad progestagénica, se debe evitar el aumento del riesgo mediante la administración adicional de una dosis apropiada de un progestágeno durante una cantidad de tiempo apropiada por ciclo de tratamiento.

Informe a su médico si tiene irregularidades de sangrado o sangrado persistente de forma frecuente durante el tratamiento con Gynodian Depot.

### **Lo que debe saber sobre la demencia y Gynodian Depot**

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

BARRIAZ  
 rño Gutierrez 3652 (816052ND) Muni  
 JOSE LUIS RIPLE  
 APODERADO  
 DE TORRELLICHICO  
 PROFESION N° 11 343



26.11



Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen estrógenos equinos conjugados de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de terapia de reemplazo hormonal.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

### **Información sobre poblaciones especiales**

#### *Niños y adolescentes*

El uso de Gynodian Depot no está indicado en niños ni adolescentes.

#### *Pacientes geriátricos*

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en pacientes ancianas. Informe a su médico si usted tiene 65 años o más (vea "*Tenga especial cuidado con Gynodian Depot*").

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha estudiado específicamente el uso de Gynodian Depot en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en esta población de pacientes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se ha estudiado específicamente el uso de Gynodian Depot en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en esta población de pacientes.

### **Otros medicamentos y Gynodian Depot**

No se deben usar anticonceptivos hormonales. Consulte a su médico para obtener consejos sobre anticonceptivos, si es necesario.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos:

- Pueden influenciar los niveles sanguíneos de Gynodian Depot.
- Pueden impedir el funcionamiento correcto de la TRH.

PLB\_Gynodian Depot\_ CCDSI

BAYER  
Dr. Guillermo J. 3652 - (31605EHD) Munro  
JOSE LUIS ROLE  
APODERADO  
PROFESION Nº 11 343

MICROFILMADO  
Página 22 de 27  
CÓDIGO DE BARRAS  
REPRODUCCIÓN PROHIBIDA

M

- Pueden causar sangrado inesperado.

Estos medicamentos incluyen:

- medicamentos usados para el tratamiento de:
  - epilepsia (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y posiblemente oxcarbazepina, topiramato y felbamato);
  - tuberculosis (p. ej. Rifampicina);
  - infecciones por el virus de VIH y de hepatitis C (los llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos);
  - infecciones por hongos (griseofulvina y antifúngicos azólicos, como fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol);
  - infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, como claritromicina y eritromicina);
  - ciertas enfermedades cardíacas y presión arterial alta (bloqueadores del canal de calcio, como verapamil y diltiazem)
- hierba San Juan
- jugo de pomelo

### Gynodian Depot con alcohol

La ingesta excesiva de alcohol durante el uso de la TRH tiene una influencia sobre el tratamiento. Consulte a su médico para que la aconseje.

### Análisis de laboratorio

El uso de la TRH puede afectar los resultados de ciertos análisis de laboratorio. Siempre debe informar a su médico o al personal del laboratorio que está usando una terapia de reemplazo hormonal (TRH).

### Embarazo

Durante el tratamiento, no debe producirse un embarazo. Según la situación individual, las pacientes que aún tengan periodos menstruales deben, por lo tanto, utilizar métodos anticonceptivos no hormonales.

Si, durante el tratamiento con Gynodian Depot, no se produce el sangrado menstrual a los intervalos habituales, se debe considerar la posibilidad de embarazo a pesar de las medidas de protección. Entonces, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la situación se haya aclarado mediante diagnóstico diferencial.

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

BIPER S.A.  
 Ricardo Gutierrez 3652 - (B1405EHD) Munro  
 JOSE LUIS ROLÉ  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11 343

Página 23 de 27

## Lactancia

Se pueden eliminar cantidades pequeñas de hormonas sexuales a través de la leche humana. El uso de terapia de reemplazo hormonal no está indicado durante la lactancia.

### 3. ¿Cómo usar Gynodian Depot?

Al igual que todas las soluciones oleosas, Gynodian Depot se debe inyectar en forma intramuscular. La experiencia muestra que las reacciones breves (necesidad imperiosa de toser, accesos de tos, dificultad respiratoria), que se producen en casos poco frecuentes durante la inyección de soluciones oleosas o inmediatamente después de esta, se pueden evitar inyectando la solución en forma extremadamente lenta.

Por lo general, se administra 1 ml de Gynodian Depot intramuscular cada 4 semanas. Si se prolonga el alivio de los síntomas, se pueden aumentar los intervalos entre las inyecciones en forma proporcionada.

### Si utiliza una cantidad mayor de Gynodian Depot de la que debiera

La sobredosis puede causar náuseas y vómitos y también sangrado irregular.

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

En Argentina:

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

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: TE. (0221) 451-5555.

En Uruguay:

Comunicarse con CIAT (2) 1722.

Si tiene más preguntas acerca del uso de este producto, consulte a su médico.

### 4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Gynodian Depot puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los tienen.

Si cualquiera de los efectos secundarios se torna serio o si advierte cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B4305EHD) Munro  
JOSE LUIS ROLE  
PLB\_Gynodian Depot\_CCDST/GERADO  
COPROFESOR TÉCNICO  
PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO GUTIERREZ  
Página 24 de 27

CN

2611



- **Efectos indeseables serios**

También se mencionan efectos indeseables serios asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en "Advertencias y precauciones".

- **Efectos indeseables poco frecuentes** (pueden verse afectadas entre 1 y 10 personas de cada 10,000)

Erupciones, reacciones de hipersensibilidad, diversos trastornos cutáneos (incluidos prurito, eccema, urticaria, reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, caída del cabello, eritema nodoso, acné), pueden producirse aumento de la libido; dolor, sensibilidad o agrandamiento de las mamas; aumento o disminución del peso corporal; edema; sangrado uterino; manchado y signos de virilización (ver también "Advertencias y precauciones").

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (ver también "Tenga especial cuidado con Gynodian Depot").

En algunos estudios sobre cáncer de ovario se observó una incidencia levemente mayor en las mujeres que habían estado usando una TRH (ya sea solo con estrógeno o una combinación de estrógeno y progestina). El riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (durante varios años).

## 5. ¿Cómo almacenar Gynodian Depot?

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

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C).

Proteger de la luz. Una vez abierto el estuche utilizar de inmediato el producto y deséchese la jeringa.

El producto se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas antes de la administración. Solo se debe usar la solución si es transparente y no tiene partículas.

## 6. Contenidos del envase y otra información

### Que contiene Gynodian Depot

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH0) Munro  
**JOSÉ LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

PLB\_Gynodian Depot\_CCDS11

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
BARRIO LA ECONOMICA CASARÓ  
COMUNIDAD PROFESIONAL 13118  
Página: 25 de 27



Un ml de Gynodian Depot contiene 200 mg de enantato de prasterona y 4 mg de valerato de estradiol.

Los demás componentes son: benzoato de bencilo, aceite ricino uso inyectable.

**Qué aspecto tiene Gynodian Depot y qué contiene el envase**

Gynodian Depot es una solución aceitosa y transparente

**Presentación de Gynodian Depot**

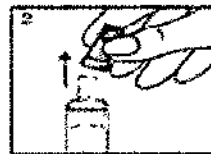
Envases conteniendo:

1 ampolla de 1 ml o 1 jeringa precargada de 1 ml.

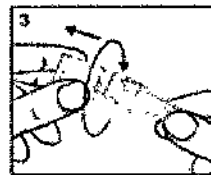
**Instrucciones para el manejo de la jeringa precargada**

1. Extraiga la jeringa y sus componentes rompiendo la película de aluminio del estuche

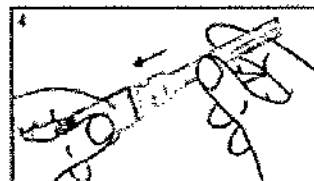
2. Retire la tapa de goma de la jeringa



3. Sostenga firmemente la funda y retire la tapa



4. Coloque la aguja en la jeringa



5. Retire la funda que protege a la aguja



6. Aplique la solución vía intramuscular

7. No se garantiza la esterilidad de este producto en caso de que el envase tenga señales de haber sufrido ruptura previa

BAYER S.A.  
RICARDO ZOTIARRREZ 3652  
VERÓNICA CASANOVA  
COORDINADORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

M

PLB\_Gynodian Depot\_CCDST  
BAYER S.A.  
Calle Gutiérrez 3652 (B1665EHD) Munro  
JOSE LUIS ROLLE  
COORDINADOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.343

312

2611

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

**Elaborado por:**

BAYER DE MEXICO, S.A de C.V  
Ojo de Agua, Ixtaczoquitlán C-94450 Orizaba, Ver.

Importado y distribuido por BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina  
Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 35319

Versión: CCPI 11

Fecha de la última revisión

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
**JOSE LUIS ROLE**  
APODERADO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

Stamp: RICARDO GUTIERREZ 3652  
Buenos Aires, Argentina  
3652  
Stamp: 