



# GADOFEM<sup>®</sup>

DROSPIRONONA 2 mg  
ESTRADIOL 1 mg

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

## COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona.....	2,000 mg
Estradiol (como estradiol hemihidrato).....	1,000 mg
Excipientes: Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Povidona, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Anhídrido silícico coloidal, Estearato de magnesio vegetal, Opadry YS-1 7003 Blanco, Oxido de hierro rojo, Opadry FX 60 W17689 Silver.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

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

## INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas con más de un año de 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 antirreabsorbentes: actúa disminuyendo la reabsorción y llenando el espacio de remodelación; un incremento entre 5 y 10% de la densidad mineral ósea es posible.

## FARMACOCINETICA

Como todas las hormonas esteroides, el estradiol se difunde libremente hacia las células blanco donde se combina con macromoléculas específicas (receptores). El complejo receptor-estradiol interactúa con el DNA para alterar la actividad transcripcional. Esto da como resultado un incremento o decremento en la síntesis de proteínas y en cambios en las funciones celulares.

El estradiol se secreta en diferentes niveles durante el ciclo menstrual. El endometrio es altamente sensitivo al estradiol que es el que regula la proliferación del endometrio durante la fase folicular del ciclo y en combinación con la progesterona induce cambios secretorios durante la fase lútea. Cerca de la menopausia, la secreción de estradiol es irregular hasta que eventualmente cesa por completo. La ausencia de estradiol se asocia con síntomas menopáusicos como inestabilidad vasomotora, alteraciones del sueño, estado de ánimo depresivo, síntomas de atrofia vulvovaginal y urogenital, así como un incremento de pérdida ósea. Además, existe evidencia creciente que habla de un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la ausencia de estrógeno.

El estradiol se absorbe desde el tracto gastrointestinal y se metaboliza por la mucosa intestinal y el hígado durante el primer paso hepático. La liberación transdérmica de estradiol es suficiente para causar un efecto sistémico.

El estradiol se distribuye en los tejidos corporales y se combina con la albúmina (~ 60-65%) y la globulina sérica (~ 35-45%). Las fracciones restantes de unión a proteínas permanecen iguales después de la liberación transdérmica de estradiol. El estradiol se elimina rápidamente de la circulación sistémica. La vida media de eliminación es de aproximadamente una hora después de la administración intravenosa. El estradiol se metaboliza principalmente en estrona y sus conjugados, los cuales son farmacológicamente menos activos.

El estradiol, se metaboliza y excreta en la orina como glucurónidos y sulfatos. La piel metaboliza el estradiol sólo en un pequeño porcentaje.

## Drospirenona

La absorción de la drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Al cabo de la toma oral la distribución de la drospirenona en suero desciende en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de 1,6 +/- 0,7 horas y 27,0 +/- 7,6 horas. Solo el 3% al 5% de las concentraciones totales de la drospirenona en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3,7-4,2 l/kg.

La metabolización de la drospirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos in vitro, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4. La tasa de eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg.

La eliminación de la drospirenona se produce en dos fases de disminución sérica. La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad

(similar a la progesterona) por los receptores androgénicos. No se observó unión a los receptores estrogénicos.

En dosis terapéuticas, la drospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades mineralocorticoides. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona.

De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de drospirenona-estradiol tienen un leve efecto natriurético.

#### *Estradiol*

Los estrógenos, al igual que otras hormonas esteroideas, actúan principalmente por medio de la regulación de la expresión de genes. Estas hormonas lipófilas se difunden de modo pasivo a través de las membranas celulares y se unen a un receptor presente en el núcleo, que muestra gran homología con receptores para otras hormonas esteroideas, hormona tiroidea, vitamina D y retinoides. Los receptores de estrógenos se encuentran en las vías reproductoras femeninas, mama, la hipófisis, el hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos, así como en diversos tejidos en varones. El receptor de estrógenos presente en todos los tejidos parece estar codificado por un gen único y el receptor tiene una masa molecular de aproximadamente 66.000 Da, con un sitio de unión a hormona único.

El receptor interactúa con secuencias de nucleótido específicas denominadas elementos de reacción a estrógenos (ERE) presentes en genes precondicionados y esta situación incrementa o en algunas situaciones disminuye la transcripción de genes regulados por hormonas. Además de los elementos de reacción a estrógenos, muchos genes con capacidad de respuesta a estrógenos contienen elementos que median las acciones de otros factores reguladores. Esto puede proporcionar un mecanismo mediante el cual las señales provenientes de estrógenos y otros compuestos convergen en sitios genómicos comunes para integrar respuestas celulares a múltiples estímulos.

El receptor posee una región o dominio separado para la unión a la hormona, un dominio para la unión a DNA y otros dos dominios que participan en la activación transcripcional que se denominan funciones activadoras de la transcripción. No se encuentran por completo establecidas las relaciones exactas entre la unión de la hormona al receptor, la interacción del complejo de receptor-estrógeno con el elemento de reacción a estrógenos ni la activación de genes, aunque la unión de la hormona al receptor no es indispensable para la unión del receptor al elemento de reacción a estrógenos. Las respuestas a los estrógenos en algunos tejidos pueden deberse principalmente a la activación directa de un gen o un número limitado de genes (p. ej. Síntesis o secreción o ambas, aguda, de proteínas). Para respuestas más complejas (p. ej. proliferación endometrial y crecimiento óseo), se cree que el complejo estrógeno-receptor activa inicialmente la transcripción de un número limitado de genes de "reacción temprana", cuyos productos regulan una cascada de fenómenos secundarios comprendidos en la respuesta tisular general. Las propiedades farmacocinéticas de estrógenos individuales también pueden tener importancia a nivel celular, puesto que respuestas como la proliferación celular exigen que el receptor esté ocupado durante un período prolongado y no se producen ante un período breve y transitorio de ocupación del receptor.

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, tal proliferación incrementa el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. La adición de un progestágeno reduce, pero no elimina, el riesgo de hiperplasia de endometrio (ver Advertencias). La drospirenona presenta actividad antagonista de la aldosterona, por lo que se observa un incremento en la excreción de sodio y agua. Se verificó hemorragia por privación o goteo en el 59% de las mujeres tratadas durante los primeros 3 meses y en el 27% durante los meses 10 a 12 del tratamiento. Prevención de osteoporosis: la deficiencia estrogénica durante la menopausia está asociada con la pérdida de la masa ósea. Por ello, de ser posible, se debe comenzar el tratamiento preventivo de la osteoporosis cuanto antes luego de la menopausia, en las mujeres con riesgo incrementado de sufrir fracturas osteoporóticas. El efecto del estrógeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) depende de la dosis. El tratamiento de largo plazo con terapia de reemplazo hormonal ha mostrado reducir el riesgo de fracturas en mujeres osteoporóticas.

### **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**

Las combinaciones de drospirenona y estradiol no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación.

- Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar actual o previa. - Trombosis arteriales anteriores o existentes. - Accidente cerebrovascular. Infarto de miocardio, Angina de pecho. - Presencia de factores de riesgo de trombosis arterial. -Diabetes mellitus con compromiso vascular -Hipertonia grave. -Trastornos importantes del metabolismo lipídico. -Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales. -Trastornos de la coagulación, Porfiria. Insuficiencia renal o disfunción renal. Insuficiencia adrenal- Afección hepática severa existente o anterior.- Migraña con síntomas neurológicos focales. -Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos.- Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarías, si son influenciadas por hormonas sexuales. - Hemorragias vaginales no habituales de origen no diagnosticado, Hiperplasia endometrial sin tratamiento. -Ictericia colestásica del embarazo o ante presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, hipertrigliceridemia severa. Antecedentes de ictericia previa a la utilización de terapia hormonal de reemplazo o anticonceptivos orales. Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en el producto. -Insuficiencia renal aguda o severa.

Si alguno de estos trastornos se presentaran por primera vez durante la toma de éste fármaco, debe discontinuarse inmediatamente el mismo.

Embarazo en curso o supuesto, período de lactancia.

## **ADVERTENCIAS**

Ante una situación de riesgo hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de terapia de reemplazo hormonal para cada mujer en particular antes de que decida empezar a usarlos.

### *Trastornos circulatorios:*

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de terapia de reemplazo hormonal y un riesgo incrementado de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente. Durante el empleo de todas las terapias de reemplazo hormonal, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos a dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol) es de hasta 4 por 10.000 mujeres/año, frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no usuarias de terapia de reemplazo hormonal. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de terapia de reemplazo hormonal. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de terapia de reemplazo hormonal.

Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; abdomen agudo; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopia; alteraciones del habla o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo y trastornos motores. El riesgo de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores: edad; tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años); antecedentes familiares positivos (p. ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier terapia de reemplazo hormonal; obesidad (índice de masa corporal mayor de 30kg/m<sup>2</sup>); dislipoproteíemia; hipertensión; migraña; valvulopatía cardíaca; fibrilación auricular; inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Los efectos de la terapia de reemplazo hormonal prolongada sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad arterial coronaria aún no se han aclarado. Otras causas médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes. Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de terapias de reemplazo hormonal (que puede ser el prólogo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de la terapia de reemplazo hormonal. Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

*Otras advertencias:* 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, como mínimo durante 12 días por ciclo, en mujeres no histerectomizadas.

Las hemorragias por privación y el spotting pueden producirse durante los primeros meses de tratamiento. Si éstos síntomas se presentan después de algún tiempo de tratamiento o persisten una vez interrumpido, se deberá investigar el motivo, incluyendo una biopsia de endometrio para descartar una enfermedad maligna del endometrio.

Los estudios epidemiológicos han evidenciado un aumento de cáncer de mama en mujeres que han recibido estrógenos o combinaciones estroprogestágenas durante varios años. Este aumento del riesgo fue registrado principalmente en el caso de mujeres de constitución corporal normal o delgada. Las asociaciones reportadas entre una exposición a una TRH por tiempo prolongado y un aumento del riesgo de cáncer de mama puede deberse a un diagnóstico más temprano, a un efecto de la TRH o a la combinación de ambos.

Un estudio epidemiológico comprobó un ligero incremento de cáncer de ovario en mujeres que recibieron terapia de reemplazo estrogénico por períodos prolongados (mayores a 10 años). En otros 15 estudios no se comprobó el aumento de riesgo por terapia de reemplazo estrogénico. Por lo tanto la influencia de la terapia estrogénica sobre el cáncer de ovario no es clara.

Se han observado algunas veces tumores hepáticos benignos y más raramente malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias intraabdominales. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático.

Si se sospecha la existencia de un prolactinoma, éste debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento. Los fibromas uterinos pueden incrementar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto sucediera, es aconsejable suspender la terapia. La ocurrencia de sangrado frecuente o persistente durante la terapia es indicación de evaluación del estado endometrial.

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que utilizan terapia de reemplazo hormonal, son raros los casos de relevancia clínica.

El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial indu-

cido por el estradiol observado en mujeres normotensas que emplean otra terapia de reemplazo hormonal. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan éstos fármacos, es prudente que se los retire para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar la terapia de reemplazo hormonal si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de terapia de reemplazo hormonal: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de la terapia de reemplazo hormonal hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender las terapias de reemplazo hormonal.

Aunque la terapia de reemplazo hormonal pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen terapia de reemplazo hormonal de dosis bajas. No obstante, las mujeres diabéticas que utilicen terapia de reemplazo hormonal deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de terapia de reemplazo hormonal con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras utilizan terapia de reemplazo hormonal.

## **PRECAUCIONES**

### **Generales**

#### **Examen/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con terapia de reemplazo hormonal es necesario obtener historia clínica y examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias y éstos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de las terapias de reemplazo hormonal. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones debe basarse en las recomendaciones 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.

#### **Trastornos del estado de ánimo**

Las pacientes con antecedentes de depresión deben ser monitoreadas en forma estrecha. Discontinuar el tratamiento si se observan recaídas o recurrencias severas del cuadro depresivo.

#### **Lentes de Contacto**

Las pacientes que usan lentes de contacto y desarrollan trastornos visuales o intolerancia a las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo.

#### **Interacciones medicamentosas**

Las interacciones entre los fármacos terapia de reemplazo hormonal y otros pueden producir hemorragia por disrupción. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomas, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan Hypericum perforatum-hierba de San Juan). Interferencia con la circulación enterohepática: en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de estradiol (p. ej., penicilinas, tetraciclinas).

Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona.

Otro grupo de drogas, como el ácido ascórbico y el paracetamol, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente inhibiendo su conjugación. La coadministración de atorvastatina y terapia de reemplazo hormonal aumenta los valores del área bajo la curva de la noretindrona y del estradiol en, aproximadamente, un 30% y un 20% respectivamente.

Las terapias de reemplazo hormonal que contienen estradiol pueden inhibir el metabolismo de otras drogas. Se ha informado sobre un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, prednisolona, omeprazol y teofilina con la administración concomitante de terapias de reemplazo hormonal. Además, las terapias de reemplazo hormonal pueden inducir a la conjugación de otras drogas. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas de paracetamol y un incremento en el clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y clofibrato, cuando estas drogas eran administradas junto con terapias de reemplazo hormonal. Según estudios de inhibición *in vitro* y un estudio de interacción *in vivo* realizado con voluntarias usuarias de omeprazol como sustrato marcador, la drospirenona muestra escasa propensión a interactuar con el metabolismo de otros fármacos.

**Otras interacciones:** existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman GADOFEM® con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Se trata de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II, ciertos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en un estudio de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) y un IECA no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas con respecto a placebo en las concentraciones de potasio sérico en mujeres posmenopáusicas levemente hipertensas bajo tratamiento de mantenimiento con enalapril.

El uso de terapias de reemplazo hormonal puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de

proteínas transportadoras (globulina transportadora de corticosteroides) y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antimineralocorticoide. Otras proteínas en plasma pueden aumentar (sustrato de angiotensina-renina, alfa1 antitripsina, ceruloplasmina)

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastorno de la Fertilidad**

En estudios de carcinogenicidad oral de 24 meses de duración, en ratones, con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 1 + 0.01, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de carcinomas de las glándulas de Harder en el grupo que recibió la dosis más alta de drospirenona sola.

En un estudio similar en ratas con dosis de 10 mg/kg/día de drospirenona sola ó de 0.3 + 0.003, 3 + 0.03 y 10 + 0.1 mg/kg/día de drospirenona y etinilestradiol, existió un incremento en la incidencia de feocromocitoma benignos y malignos en el grupo que recibió altas dosis de drospirenona.

La drospirenona no fue mutagénica en pruebas in vitro e in vivo.

#### **Embarazo y Lactancia**

Con GADOFEM®, por ser una terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, debería descartarse la situación de embarazo. Ante una eventualidad de embarazo durante el tratamiento con GADOFEM®, deberá interrumpirse su administración. Los datos disponibles sobre su uso durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. La lactancia puede resultar afectada por las terapias de reemplazo hormonal, dado que éstas pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de terapias de reemplazo hormonal hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación.

#### **Empleo en pediatría**

No debe ser administrado a niños.

#### **Empleo en geriatría**

No está indicado en ancianos.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No se han observado efectos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal se citan en la sección Advertencias. Se han comunicado los siguientes efectos secundarios:

*Frecuencia de efectos secundarios:*

Comunes: > 1/100

Infrecuentes: < 1/100 ≥ 1/1.000

Raros: < 1/1.000

**Sistema inmune:** *Raros:* Asma.

**Sistema endócrino:** *Comunes:* Alteración de la menstruación, hemorragias irregulares, mamas sensibles; *Raros:* Secreción por pezón.

**Sistema nervioso:** *Comunes:* Cefaleas, depresión; *Infrecuentes:* Nerviosismo, Insomnio, mareos incremento de la transpiración, ansiedad, sequedad bucal, modificaciones de la libido. *Raros:* Dificultad en la concentración, parestias, alteración del gusto, vértigo.

**Auditivos:** *Raros:* Hipoacusia

**Sistema cardiovascular:** *Comunes:* Cefaleas; *Infrecuentes:* Hipertensión, hipotensión, edema local o generalizado; *Raros:* Tromboembolia, dolor de pecho, palpitaciones, tromboflebitis superficial.

**Aparato digestivo:** *Comunes:* dolor e hinchazón abdominal, náuseas; *Infrecuentes:* aumento del apetito; *Raros:* valores anormales de los tests de funcionamiento hepático.

**Sistema gastrointestinal:** *Comunes:* Malestar, náuseas.

**Piel y sistema cutáneo:** *Raros:* Acné, eccema, prurito, alopecia, alteraciones de la piel o el cabello, hirsutismo.

**Organos urogenitales:** *Comunes:* Leucorrea, candidiasis vaginal, mastalgia, aumento del tamaño de las mamas; *Infrecuentes:* Vaginitis, hemorragia por privación, dismenorrea, infecciones del tracto genital inferior; *Raros:* neoplasias mamarias benignas, quistes del ovario.

**Otros:** *Infrecuentes:* Dolor de espalda o pelvis, escalofríos; *Raros:* astenia, dolor de extremidades, aumento de peso, espasmos musculares, artralgias, disnea.

**Generales:** *Raros:* Retención de líquidos, modificaciones en el peso corporal.

Se informaron los siguientes efectos secundarios en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (ver más información en la sección Advertencias).

Alteraciones tromboembólicas venosas, alteraciones tromboembólicas arteriales, elevación de la presión arterial, tumores hepáticos, cloasma, aparición o agravamiento de estados en los cuales no se ha establecido con seguridad una relación de éstos con el uso de las terapias de reemplazo hormonal: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, cefaleas, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gravídico, corea de Sydenham, ictericia colestásica.

La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de terapia de reemplazo hormonal. (ver más información en la sección Advertencias).

#### **SOBREDOSIFICACION**

No se dispone de experiencia clínica en relación a la sobredosis. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios preclínicos. Según la experiencia general con terapias de reemplazo hormonal, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

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

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

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

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Gador**

*Al Cuidado de la Vida*

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)*

**Gador**

---

GADOR S.A.  
Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.  
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 53.161

Fecha última revisión: 11/06

12421701-1