



Gador

Venta bajo receta profesional
Industria uruguaya

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona.....	2,0 mg
Estradiol (como estradiol hemihidrato).....	1,0 mg
Excipientes.....	c.s.

Contiene lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento de reemplazo hormonal de los síntomas climatéricos en mujeres postmenopáusicas.

INDICACIONES

Terapia hormonal sustitutiva para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas desde hace más de 1 año.
Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis.
La experiencia con el tratamiento de mujeres mayores de 65 años de edad es limitada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las mujeres que no reciben terapia hormonal sustitutiva (THS), o las que cambian a partir de otro producto de combinación en régimen de administración continuo, pueden empezar el tratamiento en cualquier momento. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de THS combinada, secuencial o cíclica, deben empezar el tratamiento al día siguiente de finalizar el régimen anterior.

Posología

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster es para 28 días de tratamiento.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse enteros, con algo de líquido. La toma de alimentos no influye en la administración de Gadoferm®. El tratamiento es continuo, lo que significa que se debe continuar con el siguiente envase sin interrupción. Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse una hemorragia vaginal. Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se debe usar la menor dosis eficaz.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica

Gadoferm® no está indicado para el uso en niños y adolescentes.

Población geriátrica

No existen datos que sugieran una necesidad de ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La drospirenona se tolera bien en mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada. Gadoferm® está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave. Es necesario un estrecho control en mujeres que presenten alteración en la función hepática y el uso de THS debe detenerse en caso de deterioro de los marcadores de la función hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha observado un leve aumento de la exposición a la drospirenona en mujeres con insuficiencia renal leve o moderada, pero no se espera que tenga relevancia clínica. Gadoferm® está contraindicado en mujeres con enfermedad renal grave.

CONTRAINDICACIONES

- Hemorragia genital sin diagnosticar.
- Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (por ej., cáncer de endometrio).
- Hipertensión de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ej., angina, infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Porfiria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse si mientras los beneficios superen los riesgos.

Las pruebas referentes a los riesgos asociados con el tratamiento de THS en menopausia prematura son limitadas. Sin embargo, debido al bajo riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficio-riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres mayores.

Exploración médica y seguimiento

Antes de iniciar o de reinstaurar la THS, se debe realizar una historia médica personal y familiar completa. Esta historia y las contraindicaciones y precauciones de empleo deben guiar la exploración física (que incluirá la pelvis y las mamas). Durante el tratamiento, se recomienda realizar controles periódicos, con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Debe indicarse a las mujeres qué cambios de las mamas han de notificar a su médico. Se realizarán las pruebas pertinentes, incluidas técnicas de imagen adecuadas, p. ej. mamografía, según las prácticas de detección aceptadas en la actualidad, adaptadas a las necesidades clínicas de cada paciente.

Trastornos que requieren supervisión

Deberá vigilarse estrechamente a la paciente si está presente, se ha producido previamente y/o ha empeorado durante un embarazo o un tratamiento hormonal previo, cualquiera de los trastornos que se indican seguidamente. Debe tenerse en cuenta que estos trastornos pueden recidivar o agravarse durante el tratamiento con Gadoferm® en concreto:

- Leiomioma (mioma uterino) o endometriosis.
- Factores de riesgo tromboembólicos (ver más adelante).
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, por ej., familiares de primer grado con cáncer de mama.
- Hipertensión.
- Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
- Colelitiasis.
- Migraña o cefalea (intensa).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante).
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento

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

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

En mujeres con un útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos solos varía de 2 a 12 veces en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y la dosis del estrógeno. Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede permanecer elevado durante al menos 10 años.

La administración de progestágenos de forma cíclica durante un mínimo de 12 días por ciclo de un mes / 28 días o de terapia continua combinada con estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, evita el incremento de riesgo asociado a la THS con estrógenos solos.

Puede aparecer hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si la hemorragia por disrupción o el manchado aparecen tras llevar un tiempo en tratamiento, o continúan después de interrumpir el mismo, debe estudiarse la razón, lo que puede conllevar la realización de una biopsia de endometrio para excluir una lesión endometrial maligna.

Cáncer de mama

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

Terapia de estrógenos-progestágenos combinado

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo, el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de unos 3 (1-4) años después.

THS con estrógenos solo

La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos.

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama.

Tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, una historia personal o familiar, la obesidad (IMC >30 kg/m²), el embarazo / periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un aumento del riesgo de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (solo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (por ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno y progestágeno.

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Como el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógenos solos y la combinada con estrógenos-progestágenos se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir.

Otros trastornos

Los estrógenos pueden producir retención de líquidos, por lo que debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia hormonal estrógena o sustitutiva, ya que se han notificado casos excepcionales de aumentos significativos de los triglicéridos en plasma que dieron lugar a pancreatitis por dicha causa en pacientes tratadas con estrógenos.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

Los estrógenos aumentan los niveles de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), produciendo un incremento de los niveles totales de hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (cromatografía por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (radioinmunoensayo). La recaptación de T3 mediante resina está disminuida, reflejando la elevación de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se alteran. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en suero, tales como: la globulina de unión a corticoides (GBC), o la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), conduciendo a un incremento de los corticosteroides circulantes y de los esteroides sexuales, respectivamente. No se observan cambios en las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1 antitripsina y ceruloplasmina).

El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

El componente progestagénico de Gadofer® es un antagonista de la aldosterona que presenta unas débiles propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no es de esperar un incremento en los niveles séricos de potasio. Sin embargo, en un estudio clínico en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que utilizaron concomitantemente fármacos ahorradores de potasio; tales como inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas del receptor de angiotensina II o AINEs (antiflamatorios no esteroideos); los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, aunque no de forma significativa, durante la toma de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia, particularmente durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

Las mujeres con presión arterial elevada pueden experimentar una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con Gadofer® debido a la actividad antagonista de la aldosterona de drospirenona. Gadofer® no debe usarse para el tratamiento de la hipertensión. Las mujeres con hipertensión deben ser tratadas según las guías clínicas de hipertensión.

Puede producirse ocasionalmente cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen THS. **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: La información de prescripción de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales:

Efectos de otros medicamentos sobre Gadofer®

Sustancias que aumentan el aclaramiento de hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática):

El metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos) puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ej. barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) y antiféocicos (por ej. rifampicina, rifabutina, nervalpina, efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (hypericum perforatum).

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

La inducción de la enzima se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales: Cuando se administran conjuntamente con hormonas sexuales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos o de las progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes del VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (por ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, de los estrógenos o de ambos. En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / estradiol (1,5 mg/día), la administración conjunta con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4) durante 10 días aumentó el AUC (0.24h) de la drospirenona 2,30 veces (90% IC: 2,08 - 2,54). No se observó ningún cambio para el estradiol, aunque el AUC (0.24h) de su metabolito menos potente (estrona) aumentó 1,39 veces (90% IC: 1,27 - 1,52).

Efecto de Gadofer® sobre otros medicamentos

La drospirenona *in vitro* es capaz de inhibir débil a moderadamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Según los estudios sobre interacciones *in vivo* en mujeres voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo, mediado por las enzimas del citocromo P450, de otros fármacos.

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

Las mujeres hipertensas tratadas con Gadofer® y medicamentos antihipertensivos pueden experimentar una disminución adicional de la presión arterial. **Otras interacciones**

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroideos sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, globulina de unión a hormonas sexuales y las fracciones de lípidos / lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y de la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de renina en plasma y la aldosterona en plasma inducida por su moderada actividad antimineralocorticoide.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Gadofer® no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Gadofer® debe suspenderse su administración cuanto antes. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a drospirenona durante el embarazo. En estudios en animales se constató toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los resultados de la mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora en relación con la exposición fetal inadvertida a las combinaciones de estrógenos con otros progestágenos no han indicado un efecto teratogénico ni fetotóxico.

Lactancia

Gadofer® no está indicado durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Gadofer® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

REACCIONES ADVERSAS

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias están basadas en los datos de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas fueron recogidas en 7 ensayos clínicos de Fase III (n=2.424 mujeres) y consideradas, al menos, posiblemente relacionadas causalmente con drospirenona + estradiol (E2 1 mg / DRSP dos de 0,5; 1, 2, 3 o 3 mg).

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (<1/1.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del peso o disminución del peso, anorexia, aumento del apetito, hiperlipidemia	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo	Trastornos del sueño, ansiedad, disminución de la libido	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, disminución de la capacidad de concentración, mareo	Vértigo
Trastornos oculares		Trastorno ocular, alteración visual	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus
Trastornos cardíacos		Palpitación	
Trastornos vasculares		Embolismo, trombo-síndrome venoso, hipertensión, migraña, tromboflebitis, varices	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, aumento de tamaño del abdomen	Trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto	
Trastornos hepatobiliares		Valores anómalos en las pruebas de función hepática	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Trastorno de la piel, acné, alopecia, prurito, rash, hirsutismo, trastorno del cabello	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, calambres musculares	Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Trastornos del tracto urinario, infecciones del tracto urinario	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Neoplasia benigna de mama, aumento de tamaño de las mamas, aumento de tamaño de los mimosas	Carcinoma de mama, hiperplasia endometrial, neoplasia benigna de útero, mamas fibroquísticas, trastorno uterino, neoplasia benigna del cuello del útero, trastorno menstrual, secreción genital	Salpingitis, galactoreia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema localizado	Edema generalizado, dolor torácico, malestar, aumento de la sudoración	Escalofríos

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Información adicional sobre poblaciones especiales

A continuación se recogen los efectos adversos clasificados por el investigador como, al menos, posiblemente relacionados con el tratamiento con drospirenona + estradiol, que fueron recogidos en dos estudios clínicos en mujeres hipertensas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipercalemia.

Trastornos cardíacos

Fallo cardíaco, fibrilación auricular, intervalo QT prolongado, cardiomegalia.

Exploraciones complementarias

Aumento de la aldosterona en sangre.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados en asociación a los productos de THS: Eritema nudoso, eritema multiforme, cloasma y dermatitis hemorrágica.

Riesgo de cáncer de mama

- En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno-progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama hasta 2 veces mayor.
- El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.
- El nivel de riesgo depende de la duración de uso.
- Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos
Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
THS con estrógenos solo			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	13,3	1,6	8,0

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²) Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 10 años
THS con estrógenos solo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógenos-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8

*Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²) Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Estudios WHI en EEUU – riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
EEC estrógenos solos			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
EEC+MPA estrógeno+progestágeno*			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

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

* Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer de endometrio

Mujeres postmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utilizan THS. En mujeres con útero, no se recomien-

- tiene un sobrepeso grave (IMC > 30 kg/m²)
- tiene un problema de coagulación sanguínea que necesita un tratamiento a largo plazo con un medicamento usado para prevenir los coágulos de sangre
- alguno de sus familiares cercanos ha tenido alguna vez un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES)
- tiene cáncer.

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

Comparación

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

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

Enfermedad coronaria (ataque al corazón)

No hay evidencia que la THS evite un ataque al corazón.

Las mujeres mayores de 60 años usuarias de THS con estrógeno-progestágeno son ligeramente más propensas a desarrollar una enfermedad cardíaca que las que no toman ninguna THS.

Accidente cerebrovascular

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

Comparación

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

Otras enfermedades

- La THS no previene la pérdida de memoria. Existe alguna evidencia de una pérdida de memoria mayor en las mujeres que comienzan a utilizar THS después de los 65 años de edad. Consulte con su médico.
- Si usted tiene un **trastorno renal** y tiene niveles elevados de **potasio sérico**, particularmente si está tomando otros medicamentos que incrementan el potasio sérico, su médico deberá controlar los niveles séricos de potasio durante el primer mes de tratamiento.
- Si usted tiene la **tensión arterial elevada**, puede experimentar una disminución de la tensión arterial durante el tratamiento con Gadoferm®. Gadoferm® no debe usarse para el tratamiento de la hipertensión.
- Si usted tiene tendencia a desarrollar **manchas de decoloración** (cloasma) en la cara, evite la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tome Gadoferm®.

Uso de Gadoferm® con otros medicamentos

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

- medicamentos para la **epilepsia** (como barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato y felbamato)
- medicamentos para la **tuberculosis** (como rifampicina y rifabutina)
- medicamentos para la **infección por VIH** y para la **infección por el virus de la Hepatitis C** (llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa como nevirapina, efavirenz, nelfinavir y ritonavir)
- preparados a base de plantas que contienen **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*)
- los medicamentos para el virus de la hepatitis C (VHC) (por ej., pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir o glecaprevir/pibrentasvir) pueden provocar elevaciones en los resultados sanguíneos de la función hepática (aumento de la enzima hepática ALT) en mujeres que utilizan AHC con etilestradiol. Gadoferm® contiene estradiol en lugar de etilestradiol. Se desconoce si se puede producir un aumento de la enzima hepática ALT cuando se utiliza Gadoferm® con esta pauta combinada para el VHC. Su médico le informará al respecto.

- medicamentos para el **tratamiento de infecciones fúngicas** (como griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol)
- medicamentos para el **tratamiento de infecciones bacterianas** (como claritromicina, eritromicina)
- medicamentos para el **tratamiento de ciertas enfermedades del corazón, tensión arterial alta** (como verapamilo, diltiazem)
- zumo de pomelo

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

- medicamentos usados en el tratamiento de:
 - **inflamación o dolor** (por ej. aspirina, ibuprofeno)
 - **ciertos tipo de enfermedad coronaria o hipertensión** (por ej. diuréticos (comprimidos para orinar), inhibidores de la ECA (por ej., enalapril), antagonistas del receptor de angiotensina II (por ej. losartan)). Si usted está bajo tratamiento con medicamentos para la hipertensión arterial y toma Gadoferm® puede tener un descenso adicional de la presión sanguínea.
- Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica, plantas medicinales y otros productos naturales.

Pruebas de laboratorio

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

Embarazo y lactancia

Gadoferm® está indicado en mujeres postmenopáusicas.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Gadoferm® contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Gadoferm®

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

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

No haga una pausa entre los envases.

Si usted ha estado tratada con otros medicamentos de THS: continúe su tratamiento hasta que termine el envase actual y haya tomado todos los comprimidos de ese mes. Tome su primer comprimido de Gadoferm® el día siguiente. No haga una pausa entre los comprimidos anteriores y los comprimidos de Gadoferm®.

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

Si toma más Gadoferm® del que debe

Una sobredosis puede causar náuseas, vómitos y sangrado irregular. No es necesario un tratamiento específico pero consulte a su médico si está preocupada.

Si ha tomado más Gadoferm® del que debiera, consulte inmediatamente a su médico, indicando el medicamento y la cantidad utilizada.

Si olvidó tomar Gadoferm®

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Gadoferm®

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

Si necesita intervención quirúrgica

Si usted va a someterse a una intervención quirúrgica, comuníquese al cirujano que está tomando Gadoferm®. Puede necesitar interrumpir el tratamiento con Gadoferm® durante unas 4 a 6 semanas antes de la intervención para reducir el riesgo de la formación de coágulos de sangre. Pregunte a su médico cuándo puede retomar el tratamiento con Gadoferm®.

4. Posibles efectos adversos

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

Las siguientes enfermedades se presentan con más frecuencia en mujeres que usan THS en comparación con las mujeres que no toman THS:

- cáncer de mama
- crecimiento anormal o cáncer de la pared interna del útero (hiperplasia endometrial o cáncer)
- cáncer de ovario
- coágulos de sangre en las venas de las piernas o pulmones (tromboembolismo venoso)
- enfermedad coronaria
- accidente cerebrovascular
- probable pérdida de memoria si la THS se ha iniciado después de los 65 años de edad.

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

La siguiente lista de efectos adversos se ha asociado con el uso de drospirenona + estradiol:

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

- sangrado inesperado parecido a la regla
- sensibilidad en las mamas
- dolor en las mamas

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

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

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

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

- aumento o disminución del peso, pérdida o aumento del apetito, aumento de las grasas en sangre
- trastornos del sueño, ansiedad, disminución del deseo sexual
- pinchazos o sensación de calor, disminución de la capacidad de concentración, mareo
- trastorno ocular (por ej. ojos rojos), alteración visual (por ej. visión borrosa)
- palpitaciones
- coágulos de sangre, trombosis venosa, hipertensión, migraña, inflamación de las venas, varices
- dificultad para respirar
- trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto
- alteración de los enzimas hepáticas (quedará reflejado en los análisis de sangre)
- problemas en la piel, acné, pérdida de pelo, picor en la piel, exceso de pelo
- dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, calambres musculares
- trastornos e infecciones del tracto urinario
- cáncer de mama, hipertrofia de la pared interna del útero, crecimiento benigno inusual en el útero, aftas, sequedad y picor vaginal
- bultos en las mamas (mamas fibroquisticas), trastornos de los ovarios, cuello del útero y útero, dolor pélvico
- retención de líquidos generalizada, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la sudoración

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

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

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

- elevación de la concentración de potasio en sangre (hipercalcemia), que a veces causa calambres musculares, diarrea, náuseas, mareo o cefalea
 - fallo cardíaco, aumento del tamaño del corazón, palpitaciones, efectos en el ritmo cardíaco
 - aumento de la concentración de aldosterona en sangre.
- Los siguientes efectos adversos han sido comunicados en relación a otros medicamentos utilizados en la THS:
- enfermedad de la vesícula biliar
 - varios trastornos de la piel:
 - decoloración de la piel especialmente en la cara o cuello, conocida como “manchas del embarazo” (cloasma)
 - nódulos rojos dolorosos en la piel (eritema nudoso)
 - erupción cutánea con rojeces en forma de diana o llagas (eritema multiforme)



Gador

Al cuidado de la vida