DHEA Fem®

PRASTERONA 6,5 mg
PROSPECTO

Óvulos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada óvulo contiene:
Prasterona 6,5 mg. Excipiente: glicéridos semisintéticos sólidos c.s.p. 2000,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otras hormonas sexuales y moduladores genitales.
Cod. ATC: G03XX01.

INDICACIONES

DHEA Fem está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

DHEA Fem contiene el principio activo prasterona, es decir, deshidroepiandrosterona (DHEA), que es química y biológicamente idéntica a la DHEA humana endógena, un esteroide precursor inactivo por sí mismo y que se convierte en estrógenos y andrógenos. Por tanto, **DHEA Fem** es diferente de los preparados estrogénicos, ya que aporta también metabolitos androgénicos.
Se observa un incremento mediado por estrógenos en el número de células superficiales e intermedias y una disminución del número de células parabasales en la mucosa vaginal. Además, el pH vaginal disminuyó hacia el intervalo normal, lo que favorece el crecimiento de la flora bacteriana normal.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La prasterona administrada en la vagina es un precursor inactivo que penetra en las células vaginales y se convierte intracelularmente en cantidades pequeñas de estrógenos y andrógenos que dependen del nivel de enzimas expresadas en cada tipo de célula. Los efectos beneficiosos en los síntomas y signos de atrofia vulvovaginal se ejercen por activación de los receptores vaginales de estrógenos y andrógenos.
En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas, la administración de prasterona en óvulos una vez al día durante 7 días dio lugar a una $C_{máx.}$ media de prasterona y un área bajo la curva de 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) el día 7 de 4,4 ng/ml y 56,2 ng/ml, respectivamente, unos valores que fueron significativamente mayores que los del grupo tratado con placebo (tabla 1; figura 1). La $C_{máx.}$ y el AUC_{0-24} de los metabolitos testosterona y estradiol también fueron ligeramente mayores en las mujeres tratadas con prasterona óvulos que en las tratadas con placebo, pero todas permanecieron dentro de los valores normales de mujeres posmenopáusicas (< 10 pg de estradiol/ml; <0,26 ng de testosterona/ml), medidos utilizando métodos validados de espectrometría de masas, tanto para las muestras del estudio como para los valores de referencia.

Tabla 1: $C_{máx.}$ y AUC_{0-24} de la prasterona, la testosterona y el estradiol el día 7 tras la administración diaria de placebo o de prasterona (media±DE)

		Placebo (N = 9)	Prasterona (N = 10)
Prasterona	$C_{máx.}$ (ng/ml)	1,60 (± 0,95)	4,42 (± 1,49)
	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	24,82 (±14,31)	56,17 (± 28,27)
Testosterona	$C_{máx.}$ (ng/ml)	0,12 (± 0,04)[1]	0,15 (± 0,05)
	AUC_{0-24} (ng.h/ml)	2,58 (±0,94)[1]	2,79 (± 0,94)
Estradiol	$C_{máx.}$ (pg/ml)	3,33 (±1,31)	5,04 (± 2,68)
	AUC_{0-24} (pg.h/ml)	66,49 (± 20,70)	96,93 (± 52,06)

[1]: N = 8

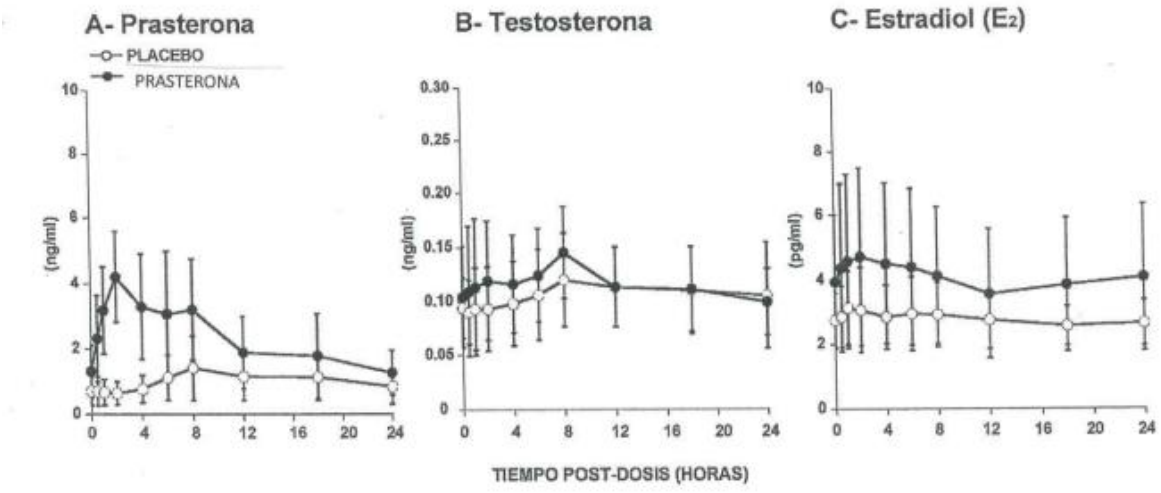


Figura 1: Concentraciones séricas de prasterona (A), testosterona (B) y estradiol (C) medidas durante un periodo de 24 h el día 7 después de la administración diaria de placebo o de prasterona (media ± DE)

Distribución

La distribución de la prasterona intravaginal (exógena) es principalmente local, pero se observa cierto aumento de la exposición sistémica, especialmente para los metabolitos, pero dentro de los valores normales.

Biotransformación

La prasterona exógena se metaboliza del mismo modo que la prasterona endógena. No se ha estudiado el metabolismo sistémico para esta aplicación.

Eliminación

No se ha estudiado específicamente la eliminación sistémica para esta aplicación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse.

Solo debe iniciarse el tratamiento con **DHEA Fem** cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de **DHEA Fem** y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Dado que **DHEA Fem** actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica.

Población pediátrica

El uso de **DHEA Fem** en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante.

Forma de administración

Vía vaginal.

Retirar el óvulo de **DHEA Fem** del envoltorio.

DHEA Fem debe introducirse en la vagina con el dedo lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV) (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Solo se debe iniciarse el tratamiento con **DHEA Fem** / prasterona cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de prasterona y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos después de la discusión entre paciente y médico.

<u>Examen médico/seguimiento</u>

Antes de iniciar el tratamiento con **DHEA Fem** / prasterona, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las

mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera. Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Situaciones que requieren supervisión

- Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con **DHEA Fem**, en particular:
  - Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis.
  - Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos.
  - Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado.
  - Hipertensión.
  - Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático).
  - Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
  - Colelitiasis.
  - Migraña o cefalea (intensa).
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Antecedentes de hiperplasia endometrial.
  - Epilepsia.
  - Asma.
  - Otosclerosis.

Motivos para la retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Aparición de cefalea migrañosa.
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometriales

- La prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado **DHEA Fem** en mujeres con hiperplasia endometrial.
- Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno.
- No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año.
- Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna.
- La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis,

sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis.

La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto.

Cáncer de mama

En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento.

DHEA Fem no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

DHEA Fem no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1.

Citología vaginal anómala

DHEA Fem / *prasterona* no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes).

Tromboembolismo venoso

DHEA Fem / *prasterona* no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

- La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después.
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes.
- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m^2), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.

  Como con todos los pacientes postoperados, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir

temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

- A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado).
  Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.
- Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.
- **DHEA Fem** debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos.

Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión

DHEA Fem no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad.

DHEA Fem no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos.

Otros trastornos observados con la THS

- Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- Durante el tratamiento con estrógenos o la THS, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.
- Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente

activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad.

Ninguno de estos trastornos se ha observado con prasterona durante los ensayos clínicos.
Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a administrar **DHEA Fem**.
Debido a la fusión de la base de grasa, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento, puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir **DHEA Fem**.
Se debe evitar el uso de **DHEA Fem** con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales de látex, ya que el caucho puede ser dañado por la preparación.
DHEA Fem no se ha estudiado en mujeres que estén recibiendo tratamiento hormonal: THS (estrógenos solos o combinados con progestágenos) o tratamiento con andrógenos.

Interacciones medicamentosas
No se ha investigado el uso concomitante con THS sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda.

Embarazo
DHEA Fem no está indicada en mujeres premenopáusicas en edad fértil, incluido el embarazo.
Si se produce un embarazo durante el tratamiento con **DHEA Fem**, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. No hay datos relativos al uso de **DHEA Fem** en mujeres embarazadas.
No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Lactancia
DHEA Fem no está indicada durante la lactancia.

Uso en Pediatría
El uso de **DHEA Fem** en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante.

Fertilidad
DHEA Fem no está indicado en mujeres en edad fértil.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de **DHEA Fem** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa observada con más frecuencia fue el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento con **DHEA Fem** si se produce flujo vaginal.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 siguiente se muestran las reacciones adversas observadas con prasterona 6,5 mg óvulos en los estudios clínicos.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con óvulos de prasterona 6,5 mg en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Secreción en el lugar de aplicación	--
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos Masa mamaria (benigna)
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	--

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento solo con estrógenos es sustancialmente menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento.
- Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	**Casos adicionales por 1000 mujeres que nunca han utilizado THS durante un período de 5 años[*1]**	**Tasa de riesgo e IC del 95% ≠**	**Casos adicionales por 1000 usuarios de THS durante 5 años (IC del 95%)**
		THS solo con estrógenos	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

Nota: Puesto que la incidencia basal del 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 EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	**Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años**	**Tasa de riesgo e IC del 95%**	**Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)**
		Estrógenos solo (CEE)	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6-0) [*2]

[1] *Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados.

[2] * Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de que se diagnostique un cáncer de ovario.

En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se observó un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que estaban utilizando THS en comparación con las mujeres que nunca la habían utilizado (RR 1,43, IC 95 %: 1,31-1,56). En mujeres de entre 50 y 54 años de edad que lleven 5 años utilizando THS, eso significa aproximadamente 1 caso adicional por 2000 mujeres que utilicen THS. En mujeres de 50 a 54 años que no utilicen THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tal episodio es más probable durante el primer año de la THS. Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

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

Intervalo de edad (años)	**Incidencia por 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años**	**Tasa de riesgo e IC del 95%**	**Casos adicionales por 1000 usuarias de THS**
Solo estrógenos por vía oral[*3]			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3-10)

Riesgo de arteriopatía coronaria

- El riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente mayor en mujeres mayores de 60 años que utilizan THS combinada con estrógenos-progestágenos.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- La terapia con solo estrógenos o con estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante la THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo inicial está muy estrechamente relacionado con la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad.

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico[*4] durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	**Incidencia por 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años**	**Tasa de riesgo e IC del 95%**	**Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años**
50 - 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

[3*] Estudio en mujeres sin útero.

[4*] No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos.

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Demencia probable después de los 65 años.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.
Asimismo, puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Casasco S.A.I.C. a través de farmacovigilancia@casasco.com.ar.

SOBREDOSIFICACIÓN
En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal.
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 / 0800-444-8694.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN
Envase con 14 y 28 óvulos.

Fecha de última revisión: marzo de 2025.

FORMA DE CONSERVACIÓN
- Conservar en su envase original, en lugar seco a temperatura ambiente hasta 25°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado N° 60.373
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

CASASCO