

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la Información sobre el producto

Nota:

Estas modificaciones de las secciones pertinentes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y del prospecto son resultado del procedimiento de un arbitraje.

Las autoridades competentes de los Estados miembros, en colaboración con el Estado miembro de referencia, podrán actualizar con posterioridad la información sobre el producto, si es preciso, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

A. Ficha técnica o resumen de las características del producto

- **Sección 1 Nombre del medicamento**

[La concentración se debe expresar en microgramos/g en esta sección.]

Concentración de {(Denominación de fantasía) (en microgramos/g)¹ forma farmacéutica}

[...]

- **Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas**

[Cualquier frase se debe eliminar de esta sección y se debe agregar lo siguiente.]

Tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

La experiencia de tratamiento en mujeres mayores de 65 años es limitada.

- **Sección 4.2 Posología y forma de administración**

[El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente.]

Para el inicio y continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe usar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo (ver también sección 4.4).

Vía de administración:

Vía vaginal

[Denominación de fantasía] se debe aplicar con un aplicador.

El aplicador se debe limpiar con agua templada después de cada uso.

El tratamiento puede comenzar cualquier día que estime oportuno.

[Denominación de fantasía] no se debe usar inmediatamente antes de mantener relaciones sexuales ni como lubricante, para evitar posibles efectos no deseados en la pareja.

El uso de [Denominación de fantasía] junto con productos de látex (p.ej., preservativos, diafragmas) puede reducir la funcionalidad de estos productos, haciéndolos menos fiables ya que [Denominación de fantasía] contiene excipientes (otros ingredientes, especialmente estearatos).

Dosis inicial: Se introduce una dosis del aplicador relleno (= 2 g de crema) antes de irse a dormir. La crema se debe aplicar cada dos días, es decir, a intervalos de 48 horas, durante una semana.

Dosis de mantenimiento durante un máximo de 2-4 semanas: Se introduce una dosis del aplicador relleno (= 2 g de crema) antes de irse a la cama dos veces a la semana.

[Denominación de fantasía] se debe usar durante un período de tratamiento único de hasta 4 semanas.

Se desconoce la seguridad para el endometrio del tratamiento prolongado y los ciclos de tratamiento repetidos. Dado que se produce una exposición sistémica durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], no se recomienda prolongar el tratamiento más de 4 semanas. No se necesita añadir un

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf

progestágeno cuando [Denominación de fantasía] se use durante 4 semanas o menos. Si los síntomas persisten más allá de 4 semanas, se deben considerar tratamientos alternativos.

Si se producen hemorragias inesperadas, se debe interrumpir el tratamiento con [Denominación de fantasía] hasta que se haya establecido la causa del sangrado (ver sección 4.4 sobre seguridad para el endometrio).

Si se olvida una dosis, se debe aplicar tan pronto como la paciente lo recuerde. Se debe evitar una dosis doble.

La experiencia de tratamiento en mujeres mayores de 65 años es limitada.

Población pediátrica

[Denominación de fantasía] no se debe usar en niños y adolescentes.

- **Sección 4.3 Contraindicaciones**

[El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente.]

[Denominación de fantasía] no debe usarse en los casos siguientes:

- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4)
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio)
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Porfiria.

- **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

[El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente.]

Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos solo se debe instaurar la Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos se deben realizar al menos una vez al año, una valoración minuciosa de los riesgos y beneficios de la TSH y el tratamiento se debe mantener solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

[Denominación de fantasía] no se debe usar en pacientes en tratamiento con TSH sistémica.

Durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], se observa un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol por encima del intervalo fisiológico de las mujeres posmenopáusicas.

Por tanto, por motivos de seguridad, la duración máxima del tratamiento se limita a 4 semanas. Es necesario vigilar los posibles efectos sistémicos.

Reconocimiento médico/seguimiento

Antes de iniciar o restaurar el tratamiento con la terapia hormonal, se debe obtener una historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (que incluye la pelvis y la mama) se guiará por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan revisiones periódicas cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre qué cambios en las mamas deben comunicar a su médico o personal de enfermería. Se deben realizar exploraciones que incluyan herramientas de representación por imágenes apropiadas, p.ej., mamografía, de acuerdo con las prácticas de detección 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, o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, se debe vigilar a la paciente estrechamente. Se debe tener en cuenta que tales procesos pueden reaparecer o agravarse durante el tratamiento con estrógenos, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., 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 (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Motivos para la retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento se debe interrumpir en caso de contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

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

Hiperplasia y carcinoma endometriale

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos de tiempo prolongados. El aumento notificado del riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógenos sistémicos solos oscila entre 2 y 12 veces más que el de las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo se mantiene elevado durante al menos 10 años.

El riesgo se ha calculado sobre la base de la exposición sistémica (THS). No se ha investigado en estudios clínicos la seguridad de [Denominación de fantasía] para el endometrio durante el tratamiento prolongado y ciclos de tratamiento repetidos y, por tanto, se desconoce. Dado que se produce una exposición sistémica durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], no se recomienda prolongar el tratamiento más de una duración máxima del tratamiento único de 4 semanas (ver sección 4.2).

Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, o continúan después del tratamiento, se deben investigar los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna en el endometrio.

Se instará a las mujeres a que se pongan en contacto con su médico en caso de producirse una hemorragia o manchado durante el tratamiento con [Denominación de fantasía].

La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por ello, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por una endometriosis, especialmente si se sabe que sufren de endometriosis residual.

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 estrógenos solos, que depende de la duración de la THS.

En el ensayo WHI no se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres histerectomizadas que utilizaban TSH con estrógenos solos. En los estudios observacionales se ha comunicado principalmente un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es considerablemente menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógenos-progestágenos.

El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero vuelve al valor inicial algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos, aumenta la densidad en las mamografías, lo que puede afectar de forma adversa a la detección radiológica del cáncer de mama.

Cáncer de ovario

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

Las pruebas epidemiológicas de un meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres que han recibido THS con estrógenos solos o con una combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, indican que el uso de THS de combinación puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

Tromboembolia venosa

La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de estos episodios es más probable durante el primer año de la THS que después del mismo.

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 (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso en cuanto al posible papel de las venas varicosas en la aparición de TEV.

Como con todos los pacientes en el período posoperatorio, se estudiará la adopción de medidas profilácticas para prevenir la TEV después de una intervención quirúrgica. En caso de inmovilización prolongada tras una cirugía programada, se recomienda interrumpir [Denominación de fantasía]. 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 programa de detección, tras un minucioso asesoramiento sobre sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el programa de detección).

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 reciben un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.

El fármaco se debe interrumpir si aparece un cuadro de TEV. Se debe indicar 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., inflamación dolorosa de una pierna, dolor repentino en el tórax, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

No hay pruebas de ensayos controlados aleatorizados de una protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin AC presente que recibieran THS combinada con estrógenos-progestágenos o solo con estrógenos.

Los datos controlados aleatorizados no mostraron un aumento del riesgo de AC en mujeres histerectomizadas que utilizaban la terapia con estrógenos solos.

Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento sistémico con estrógenos-progestágenos y con estrógenos solos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo inicial de accidente cerebrovascular depende principalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad.

Otras situaciones

Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.

Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, 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 conjugado 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 permanecen inalteradas. Otras proteínas de fijación también pueden ser 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 o 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.

Reacciones adversas locales

El aplicador aplicado por vía intravaginal puede provocar leves traumatismos, especialmente en mujeres con una atrofia vaginal grave.

Excipientes alcohol bencílico y alcohol cetil-estearílico.

[Para los productos de Montavit solo se usará la frase siguiente en vez de la frase anterior.]

Excipientes alcohol bencílico, alcohol cetil-estearílico y propilenglicol.

Este medicamento contiene [cantidad en mg] de alcohol bencílico por dosis de aplicación. El alcohol bencílico puede provocar una leve irritación local.

Este medicamento contiene alcohol cetil-estearílico, que puede provocar una irritación cutánea local (p.ej., dermatitis de contacto).

[Para los productos de Montavit se debe indicar además aquí.]

Este medicamento contiene [cantidad en mg] de propilenglicol por dosis de aplicación

- **Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

[El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente.]

No se han estudiado las interacciones de [Denominación de fantasía] con otros medicamentos.

Sin embargo, el metabolismo de los estrógenos puede aumentar debido al uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas metabolizantes de fármacos, específicamente enzimas del citocromo P450, como anticonvulsivantes (p.ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p.ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque conocidos como potentes inhibidores, en contraste muestran propiedades inductoras cuando se usan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados de hierbas medicinales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos puede producir una reducción del efecto y cambios en el perfil de sangrado del útero.

Con la administración vaginal se evita el efecto de primer paso en el hígado y, por tanto, los estrógenos aplicados por vía vaginal podrían verse menos afectados que las hormonas orales por los inductores enzimáticos.

- **Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia**

[El texto actual de esta sección debe suprimirse y reemplazarse por el siguiente.]

Embarazo

[Denominación de fantasía] no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], éste se interrumpirá inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre la exposición fetal no intencionada a estrógenos no indican ningún efecto teratogénico o fetotóxico.

Lactancia

[Denominación de fantasía] no debe usar durante la lactancia.

- **Sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

[El texto actual de esta sección debe suprimirse y reemplazarse por el siguiente.]

Es poco probable que [Denominación de fantasía] tenga algún efecto sobre la alerta o la coordinación.

- **Sección 4.8 Reacciones adversas**

[El texto actual de esta sección debe suprimirse y reemplazarse por el siguiente.]

Experiencia posterior a la comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas relacionadas con [Denominación de fantasía]:

Clasificación de órganos, por sistema (MedDRA)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Muy raras ($< 1/10.000$),
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación local transitoria leve (p.ej., prurito, quemazón). Ligera secreción	Reacción de hipersensibilidad cutánea (eccema de alergia de contacto)

Las reacciones adversas siguientes se han relacionado con la terapia oral o transdérmica con estrógenos (efectos de clase):

Clasificación de órganos	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1 % y <10 %)	Poco frecuentes > 1/1.000 a <1/100 (> 0,1 % y <1 %)
Infecciones e infestaciones		Vaginitis, incluida la candidiasis vaginal
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Alteraciones de la libido, trastornos del ánimo
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefalea, migraña, ansiedad
Trastornos oculares		Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Trombosis venosa, embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, distensión abdominal, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares		Enfermedad de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Cloasma/melasma, hirsutismo, prurito, eccema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgias, calambres en las piernas	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina anómala (hemorragia/manchado intermenstrual), dolor en las mamas, sensibilidad mamaria, inflamación de las mamas, secreción de las mamas, leucorrea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema

Exploraciones complementarias	Cambios de peso (aumento o reducción), aumento de triglicéridos	
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------	--

Otros riesgos

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

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Demencia probable después de los 65 años (ver sección 4.4)
- Enfermedad de la vesícula biliar

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos solos es considerablemente menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study [Estudio con un Millón de Mujeres] - riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante un periodo de 5 años*	Tasa de riesgo[#]	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
THS solo con estrógenos			
50 - 65	9 - 12	1,2	1 - 2 (0 - 3)
Estrógenos-progestágenos combinados			
50 - 65	9 - 12	1,7	6 (5 - 7)
*Tomado de las tasas de incidencia basales de países desarrollados. # 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 inicial 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 1.000 mujeres del grupo placebo durante un período de 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
Estrógenos solo (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE+MPA estrógenos y progestágenos[#]			

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante un período de 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
* Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama. # Cuando el análisis se limitó a las mujeres que no habían utilizado THS antes del estudio, no se observó un aumento del riesgo aparente durante los 5 primeros años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que en las mujeres que no utilizaron THS.			

Hiperplasia y carcinoma endometriales

Mujeres posmenopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de alrededor de 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS. Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos osciló entre 5 y 55 casos más diagnosticados en cada 1.000 mujeres de edades entre 50 y 65 años.

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 (ver sección 4.4).

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 cada 2.000 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 2.000 mujeres en un periodo de 5 años.

Riesgo de tromboembolia venosa

La THS se asocia a un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de estos episodios es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). 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 en 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales en 1.000 usuarias
Estrógenos orales*			
50 – 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Estrógenos-progestágenos orales combinados			
50 – 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 -13)
*Estudio en mujeres sin útero			

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 (ver sección 4.4).

Riesgo de ictus isquémico

La terapia con estrógenos solos o combinada con estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un ictus isquémico. El ictus 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 ictus en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

Estudios WHI combinados - Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia en 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales en 1.000 usuarias de THS durante 5 años
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 -5)
<i>*No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico</i>			

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V*.

*[*Para los materiales impresos, consultar la plantilla de QRD comentada.]*

- **Sección 4.9 Sobredosis**

[El texto siguiente se introducirá en esta sección. Debe suprimirse cualquier sección preexistente.]

Pueden producirse reacciones adversas - como síntomas gastrointestinales, náuseas, etc. - tras la administración accidental o intencionada de grandes cantidades de [Denominación de fantasía]. El tratamiento es sintomático.

- **Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas**

[...]

[El texto siguiente se introducirá en esta sección.]

El principio activo, 17β-estradiol sintético, es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno.

El estrógeno aplicado por vía vaginal alivia los síntomas de atrofia vaginal producida por deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

El alivio de los síntomas vaginales se logró durante las 4 primeras semanas de tratamiento.

- **Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas**

[El texto siguiente se introducirá en esta sección. Debe suprimirse cualquier sección preexistente.]

Cuando se aplica por vía vaginal, el estradiol se absorbe del epitelio vaginal y entra en la circulación de la sangre a concentraciones superiores al intervalo posmenopáusico.

Se determinaron los siguientes valores tras la administración de dosis únicas de 2 g [Denominación de fantasía], equivalente a 200 microgramos de E2: $AUC_{0-36} = 1.285,2$ picogramos/ml*h y $C_{máx} = 103,5$ picogramos/ml. La semivida media geométrica de E2 fue de 5,05 horas, con una elevada variabilidad interindividual.

En un estudio de dosis múltiples, de cuatro semanas de duración, la concentración sérica media de estradiol inicial y valle (calculada alrededor de 36 horas después de la última administración de la medicación del estudio) fue 6,4 picogramos/ml y 15,1 picogramos/ml, respectivamente. No se determinaron los niveles de la $C_{máx}$ en este estudio.

El estradiol se metaboliza rápidamente en el hígado y en el intestino a estrona y posteriormente a estriol. La conversión de estradiol a estriol es irreversible. Más del 95 % del estriol se excreta en orina, principalmente en forma de glucurónidos.

- **Sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

[El texto siguiente se introducirá en esta sección. Debe suprimirse cualquier sección preexistente.]

17 β -estradiol es una sustancia perfectamente conocida. Los estudios preclínicos no proporcionaron datos adicionales de interés para la seguridad clínica, excluidos los ya incluidos en otras secciones del RCP.

B. Etiquetado

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

{NATURALEZA/TIPO}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

{Concentración de (Denominación de fantasía) (en microgramos/g) forma farmacéutica}

{Principio(s) activo(s)}

[...]

Información que debe figurar en el embalaje exterior

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

[El texto siguiente se introducirá en una casilla de esta sección.]

Usar solo durante un máximo de 4 semanas.

[...]

Texto que aparecerá en el acondicionamiento primario

5. OTROS

[El texto siguiente se introducirá en una casilla de esta sección.]

Usar solo durante un máximo de 4 semanas.

C. Prospecto

- **Sección 1: Qué es [Denominación de fantasía] y para qué se utiliza**

[El texto siguiente se introducirá en esta sección.]

[Denominación de fantasía] pertenece a un grupo de medicamentos denominados Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), administrado por vía vaginal.

Se utiliza para el alivio de los síntomas menopáusicos que afectan a la vagina, como sequedad o irritación. En términos médicos es lo que se conoce como "atrofia vaginal". La causa es una disminución de los niveles de estrógenos en el organismo. Esto ocurre de forma natural después de la menopausia.

[Denominación de fantasía] funciona sustituyendo el estrógeno que se produce normalmente en los ovarios de la mujer. Se introduce dentro de la vagina, de manera que la hormona se libera allí donde es necesaria. Esto puede aliviar las molestias vaginales.

- **Sección 2: Qué necesita saber antes de empezar a tomar [Denominación de fantasía]**

[El texto actual se debe eliminar de esta sección y se debe sustituir por el texto siguiente.]

Durante el tratamiento con [Denominación de fantasía], hay un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol por encima del intervalo fisiológico de las mujeres posmenopáusicas. Por tanto, por motivos de seguridad, no se debe usar [Denominación de fantasía] durante más de 4 semanas.

No utilice [Denominación de fantasía] cuando esté utilizando otros productos de TSH como comprimidos, parches o gel de estrógenos para el tratamiento de los sofocos o la prevención de la osteoporosis.

Historia clínica y revisiones médicas periódicas

El uso de THS conlleva riesgos que deben tenerse en cuenta antes de decidir si se comienza a usar [Denominación de fantasía] o se sigue utilizando.

Antes de comenzar la THS, el médico le preguntará sobre su historia clínica y la de su familia. El médico podría decidir que es necesario que le realicen una exploración física. Esto puede incluir una exploración de las mamas o una exploración interna, si fuera necesario.

Acuda periódicamente a que le realicen las exploraciones mamarias, con la frecuencia que le recomiende su médico.

- **No use [Denominación de fantasía] si**

algo de lo siguiente le aplica. Si no está segura de alguno de los puntos siguientes, consulte a su médico antes de usar [Denominación de fantasía].

No use [Denominación de fantasía]

- Si es alérgica (hipersensible) al estradiol o a cualquiera de los demás ingredientes de [Denominación de fantasía] (indicados en la Sección 6 Información adicional)
- Si tiene o ha tenido cáncer de mama, o sospecha que puede tenerlo

- Si tiene o ha tenido cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer del revestimiento del útero (endometrio), o sospecha que puede tenerlo
- Si sufre cualquier hemorragia vaginal de origen desconocido
- Si tiene un engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) que no está siendo tratado
- Si tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo en una vena (trombosis), ya sea en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar)
- Si padece algún trastorno de la coagulación (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina)
- Si tiene o ha tenido recientemente una enfermedad provocada por coágulos sanguíneos en las arterias, como un ataque al corazón (infarto de miocardio), un ictus (accidente cerebrovascular) o una angina de pecho
- Si tiene o ha tenido una enfermedad del hígado y los análisis de la función del hígado no han alcanzado los niveles normales
- Si tiene un trastorno sanguíneo raro que se transmite en las familias (hereditario) denominado «porfiria».

Si alguno de estos trastornos aparece por primera vez mientras está usando [Denominación de fantasía], interrumpa el tratamiento y consulte a su médico inmediatamente.

- o **Cuándo tener especial cuidado con [Denominación de fantasía]**

Informe a su médico si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes problemas, antes de iniciar el tratamiento, ya que pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con <Denominación de fantasía>. En este caso, debe acudir a su médico para tener revisiones más frecuentes:

- fibromas en el útero;
- crecimiento del revestimiento uterino fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de engrosamiento excesivo de revestimiento uterino (hiperplasia endometrial);
- antecedentes de formación de coágulos sanguíneos (ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»);
- aumento del riesgo de sufrir un cáncer sensible a los estrógenos (como haber tenido una madre, hermana o abuela que hayan padecido un cáncer de mama);
- tensión arterial alta;
- trastornos del hígado, como un tumor hepático benigno;
- diabetes;
- cálculos en la vesícula biliar;
- migraña o dolores fuertes de cabeza;
- una enfermedad del sistema inmunitario que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES);

- epilepsia;
- asma;
- una enfermedad que afecta a la membrana del tímpano y a la audición (otoesclerosis);
- niveles muy altos de grasa en sangre (triglicéridos);
- retención de líquidos debido a problemas del corazón o del riñón
 - o **Deje de usar [Denominación de fantasía] y acuda inmediatamente al médico**

Si observa cualquiera de los siguientes síntomas al tomar la THS:

- cualquiera de los trastornos mencionados en la sección «NO utilice [Denominación de fantasía]»;
- coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia). Pueden ser síntomas de una enfermedad del hígado;
- un gran aumento de la tensión arterial (con síntomas como dolor de cabeza, cansancio, mareos);
- dolor de cabeza tipo migraña, que puede presentarse por primera vez;
- si se queda embarazada;
- si nota síntomas de un coágulo sanguíneo, como:
 - inflamación con dolor y enrojecimiento de las piernas;
 - dolor repentino en el pecho;
 - dificultad para respirar;

Para más información, ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»

THS y cáncer

Engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio)

El uso de THS con estrógenos solos aumenta el riesgo de sufrir un engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia del endometrio) y cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio).

No es necesario añadir un progestágeno al usar [Denominación de fantasía] durante 4 semanas o menos. Sin embargo, al utilizar [Denominación de fantasía] durante un período más prolongado de lo recomendado, se desconoce el riesgo de un revestimiento excesivo del útero.

Si sufre una hemorragia o tiene pérdidas de sangre (manchado) o si estas hemorragias continúan cuando ya ha dejado de utilizar [Denominación de fantasía], debe concertar una cita para ver a su médico. Puede ser una señal de que el endometrio se ha engrosado.

Cáncer de mama

Los datos disponibles indican que el uso combinado de estrógenos-progestágenos, y posiblemente también la THS con solo estrógenos, aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo que dure la THS. El aumento del riesgo se hace patente después de unos años de THS. Sin embargo, vuelve a la normalidad en pocos años (como máximo 5) de haber interrumpido el tratamiento.

En las mujeres a las que se haya extirpado el útero y que utilicen una THS con estrógeno solo durante 5 años, el riesgo de cáncer de mama observado es pequeño o ninguno.

Comparación

En mujeres de 50 a 79 años que no utilicen THS, como media, se diagnosticarán alrededor de 9 a 17 casos de cáncer de ovario por cada 1.000 mujeres en un periodo de 5 años. En mujeres de 50 a 79 años que utilicen una THS con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años, habrá entre 13 y 23 casos de cada 1.000 mujeres (es decir, entre 4 y 6 casos adicionales).

Revise sus mamas periódicamente. Acuda al médico si nota cualquier cambio, como:

- irregularidades en la piel;
- cambios en los pezones;
- cualquier bulto que pueda ver o notar.

Además, le recomendamos que participe en programas de detección precoz mediante mamografías cuando se le ofrezcan. En la detección por mamografía, es importante que informe al personal de enfermería/sanitario que esté realizando la radiografía de que usa THS, ya que esta medicación puede aumentar la densidad de sus mamas, y esto puede afectar al resultado de la mamografía. Cuando la densidad de la mama está aumentada, puede que la mamografía no detecte todos los bultos.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es raro, mucho más raro que el cáncer de mama. El uso de THS con estrógenos solos o con una combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

El riesgo de cáncer de ovario varía con la edad. Por ejemplo, en mujeres de 50 a 54 años que no reciben THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un

periodo de 5 años. En mujeres que hayan recibido THS durante 5 años, habrá alrededor de 3 casos por cada 2.000 usuarias de THS (es decir, alrededor de 1 caso adicional).

Efecto de la THS sobre el corazón y la circulación

Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)

El riesgo de coágulos sanguíneos en las venas es aproximadamente de 1,3 a 3 veces superior en las usuarias de THS frente a las no usuarias, especialmente en el primer año de tratamiento.

Los coágulos sanguíneos pueden ser graves y, si uno de ellos llega a los pulmones, puede provocar dolor en el pecho, dificultad para respirar, síncope o incluso la muerte.

La probabilidad de padecer coágulos sanguíneos será mayor con el aumento de la edad y si interviene uno de los siguientes factores. En caso de que alguna de estas situaciones sea aplicable en su caso, informe a su médico:

- no puede caminar durante mucho tiempo debido a una intervención de cirugía mayor, lesión o enfermedad (ver también la sección 3, Si necesita someterse a una intervención quirúrgica);
- tiene mucho sobrepeso (IMC >30 kg/m²);
- sufre un problema de coagulación sanguínea que necesita un tratamiento prolongado con un medicamento que se usa para prevenir los coágulos;
- algún familiar cercano ha tenido alguna vez un coágulo sanguíneo en piernas, pulmones u otros órganos;
- padece lupus eritematoso sistémico (LES);
- tiene cáncer;

Para ver los síntomas que provoca un coágulo sanguíneo, consulte la sección «Interrumpa el tratamiento con [Denominación de fantasía] y consulte a su médico inmediatamente».

Comparación

Se calcula que, durante un periodo de 5 años, un promedio de entre 4 y 7 de cada 1.000 mujeres cercanas a los 50 años que no reciben THS presentarán un coágulo sanguíneo en una vena.

En mujeres cercanas a los 50 años que hayan estado recibiendo una THS con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años, habrá entre 9 y 12 casos por cada 1.000 mujeres (es decir, 5 casos adicionales).

En mujeres cercanas a los 50 años a las que se les haya extirpado el útero y hayan estado tomando THS con estrógenos solos durante más de 5 años, habrá entre 5 y 8 casos por cada 1.000 mujeres (es decir, 1 caso adicional).

Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio)

No hay pruebas de que la TSH evite un infarto de miocardio.

Las mujeres de más de 60 años que utilicen THS con estrógenos-progestágenos presentan un riesgo ligeramente mayor de sufrir una enfermedad del corazón que las que no reciben ninguna THS.

En mujeres a las que se les haya extirpado el útero y estén tomando una terapia con estrógenos solos, no hay un aumento del riesgo de sufrir una enfermedad del corazón.

Ictus

El riesgo de sufrir un ictus es aproximadamente 1,5 veces mayor en las usuarias de THS que en las no usuarias. El número de casos adicionales de ictus debido al uso de THS aumenta con la edad.

Comparación

Se calcula que, durante un periodo de 5 años, un promedio de 8 de cada 1.000 mujeres cercanas a los 50 años que no reciben THS sufrirán un accidente cerebrovascular. En las mujeres cercanas a los 50 años que están recibiendo THS, el número de casos será de 11 por cada 1.000 usuarias durante un periodo de 5 años (es decir, 3 casos adicionales).

Otras situaciones

La THS no previene la pérdida de memoria. Existen algunos indicios de un mayor riesgo de pérdida de memoria en mujeres que comenzaron a usar THS después de los 65 años. Pida consejo a su médico.

Reacciones adversas locales

El aplicador aplicado por vía intravaginal puede provocar lesiones locales leves.

Niños y adolescentes

[Denominación de fantasía] no se debe usar en niños y adolescentes.

- **Otros medicamentos y [Denominación de fantasía]**

No se han estudiado las interacciones de [Denominación de fantasía] con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas o propios de la medicina natural.

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de [Denominación de fantasía]._Esto podría producir sangrados irregulares. Esto se aplica a los siguientes medicamentos:

- medicamentos para la epilepsia (p.ej., barbitúricos, fenitoína y carbamazepina)
- medicamentos para la tuberculosis (p.ej., rifampicina y rifabutina)
- medicamentos para tratar la infección por el VIH (p.ej., nevirapina, efavirenz, nelfinavir y ritonavir)
- hierbas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Pruebas de laboratorio

Si tiene que realizarse un análisis de sangre, informe a su médico o al personal del laboratorio de que está tomando [Denominación de fantasía], ya que este medicamento puede afectar a los resultados de algunas pruebas analíticas.

- **Embarazo y lactancia**

[Denominación de fantasía] solo debe utilizarse en mujeres posmenopáusicas. Si se queda embarazada, deje de tomar [Denominación de fantasía] y consulte a su médico. [Denominación de fantasía] no debe utilizarse durante la lactancia.

- **Conducción y uso de máquinas**

No se conoce ningún efecto.

[Denominación de fantasía] contiene alcohol bencílico y alcohol cetil-estearílico

[Para los productos de Montavit se usará la frase siguiente en vez de la frase anterior]

[Denominación de fantasía] contiene alcohol bencílico, alcohol cetílico y propilenglicol.

Este medicamento contiene [cantidad en mg] mg de alcohol bencílico por dosis de aplicación. El alcohol bencílico puede provocar una leve irritación local.

El alcohol ceto-estearílico puede provocar una irritación local de la piel (p.ej., dermatitis de contacto).

[Para los productos de Montavit se añadirá la frase siguiente.]

Este medicamento contiene [cantidad en mg] de propilenglicol por dosis de aplicación. El propilenglicol de este medicamento puede tener los mismos efectos que beber alcohol y aumenta la posibilidad de efectos secundarios. El propilenglicol puede provocar irritación cutánea.

- **Sección 3: Cómo usar [Denominación de fantasía]**

[El texto actual de esta sección debe suprimirse y reemplazarse por el siguiente.]

Siga exactamente siempre las instrucciones de administración del medicamento [Denominación de fantasía] contenidas en este prospecto. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Su médico intentará recetarle la dosis más baja para tratar su síntoma durante el período más corto que sea necesario. Hable con su médico si cree que esta dosis es excesiva o insuficiente.

- Puede comenzar a usar [Denominación de fantasía] el día que le vaya mejor.
- [Denominación de fantasía] es una crema para uso vaginal.
- [Denominación de fantasía] debe aplicarse en la vagina con un aplicador.
- El aplicador se limpiará con agua templada después de cada uso.
- En caso de que el aplicador esté dañado, no debe usarlo y debe informar al fabricante.
- No utilice [Denominación de fantasía] inmediatamente antes de mantener relaciones sexuales ni como lubricante, para evitar posibles efectos secundarios en su pareja.

- Tenga especial precaución al usar [Denominación de fantasía] junto con productos de látex (p.ej., preservativos, diafragmas), ya que contiene excipientes (otros ingredientes, especialmente estearatos) que pueden disminuir el funcionamiento de estos productos, haciendo que sean menos fiables.
- Si la piel de su vagina es muy sensible, tenga cuidado al introducir el aplicador en ella.

Qué cantidad debe usar

- Primera semana de tratamiento:
Introduzca el contenido de un aplicador lleno (=2 g de crema) antes de acostarse, cada dos días (deje dos días entre cada dosis).
- Segunda a cuarta semana de tratamiento:
Introduzca el contenido de un aplicador lleno (=2 g de crema) antes de acostarse, dos veces a la semana (deje 3 o 4 días entre cada dosis).

No utilice [Denominación de fantasía] durante más de 4 semanas. No utilice el contenido restante al terminar el ciclo de tratamiento.

[En esta sección se introduce el uso de la crema con el aplicador. Esta parte de la sección 3 no se ha modificado durante este procedimiento.]

[...]

[El texto siguiente se introducirá después de la Sección «Limpie el aplicador después de usarlo»]

¿Durante cuánto tiempo debe continuar usando [Denominación de fantasía]?

[Denominación de fantasía] no debe utilizarse durante más de 4 semanas.

No se sabe si la prolongación del tratamiento o los ciclos repetidos provocarán un engrosamiento del revestimiento del útero (hiperplasia del endometrio) y cáncer de útero (cáncer endometrial). Por tanto, no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas. Si los síntomas de atrofia vaginal persisten más allá de 4 semanas, se considerarán otras opciones de tratamientos. Consulte a su médico.

SI sufre una hemorragia o tiene pérdidas de sangre (manchado) o si éstas hemorragias continúan cuando ya ha dejado de utilizar [Denominación de fantasía], deberá concertar una cita para ver a su médico. Puede ser una señal de que el endometrio se ha engrosado.

- **Si usa más [Denominación de fantasía] del que debe**

Si usa demasiado [Denominación de fantasía] en una ocasión, puede sufrir efectos secundarios como náuseas. Consulte a su médico o farmacéutico.

- **Si olvidó usar [Denominación de fantasía]**

No use una dosis doble de [Denominación de fantasía] para compensar las dosis olvidadas. Continúe el tratamiento con normalidad.

- **Si interrumpe el tratamiento con [Denominación de fantasía]**

Su médico le explicará los efectos de interrumpir el tratamiento y cuando interrumpirlo. Le comentará otras posibilidades de tratamiento.

- **Si necesita someterse a una intervención quirúrgica**

Si va a someterse a una intervención quirúrgica, informe al cirujano de que está usando [Denominación de fantasía]. Puede que tenga que dejar de tomar [Denominación de fantasía] (ver sección 2, Coágulos de sangre en una vena).

- **Sección 4: Posibles efectos adversos**

[El texto actual de esta sección debe suprimirse y reemplazarse por el siguiente]

Las siguientes enfermedades se observan con más frecuencia en mujeres que utilizan medicamentos de THS en comparación con las mujeres que no utilizan THS:

- cáncer de mama
- crecimiento anómalo o cáncer en el revestimiento del útero (hiperplasia y carcinoma del endometrio)
- cáncer de ovario
- coágulos sanguíneos en las venas de las piernas o los pulmones (tromboembolia venosa)
- enfermedad cardíaca
- accidente cerebrovascular (ictus)
- probable pérdida de memoria si se inicia la THS con más de 65 años de edad.

Para más información sobre estos efectos adversos, consulte la sección 2.

Al igual que todos los medicamentos, [Denominación de fantasía] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se utilizan las siguientes categorías para expresar la frecuencia de reacciones adversas:

Muy frecuentes:	más de 1 de cada 10 pacientes tratadas
Frecuentes:	1 a 10 de cada 100 pacientes tratadas
Poco frecuentes:	1 a 10 de cada 1.000 pacientes tratadas
Raras:	1 a 10 de cada 10.000 pacientes tratadas
Muy raras:	más de 1 de cada 10.000 pacientes tratadas
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Poco frecuentes: puede producirse una leve irritación local temporal (p.ej., picor, quemazón) y una ligera secreción.

Muy raras: reacciones alérgicas.

[Deberá modificarse la frase siguiente.]

Se han observado los siguientes efectos adversos con otras THS:

- Enfermedad de la vesícula biliar
- Diversos trastornos cutáneos:
- pigmentación de la piel, especialmente en la cara y el cuello, lo que se conoce como «pañó del embarazo» (cloasma)
 - nódulos cutáneos rojos y dolorosos (eritema nudoso)
 - erupción con úlceras o enrojecimientos en forma de diana (eritema multiforme)

Frecuentes

Depresión, pérdida de pelo, dolor en las articulaciones, calambres en las piernas, sangrado uterino inusual, dolor en las mamas, sensibilidad en las mamas, agrandamiento de las mamas, secreción en las mamas, aumento o pérdida de peso, aumento de la grasa en la sangre (triglicéridos)

Poco frecuentes

Vaginitis, incluida infección de los genitales provocada por un hongo, cambios en el deseo sexual, alteraciones del ánimo, mareos, cefalea, migraña, ansiedad, intolerancia a las lentillas, coágulos de sangre en una vena (trombosis), náuseas, sensación de hinchazón abdominal, dolor abdominal, hirsutismo, prurito, erupción, edema

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su <médico> <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero>, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

[*Para los materiales impresos, consultar la plantilla de QRD comentada.]

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.