

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA
GEL TOPICO – CAPSULAS BLANDAS**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">18 JUN 2012</div>
N° Rad.: <u>47 39 / 09</u> N° Registro: <u>E - 11 / 12</u> Firma Profesional: _____

COMPOSICION:

Cada 100 g de gel contiene:

Estradiol 60 mg

Excipientes: Carbómero, edetato disódico, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, trietanolamina, agua purificada, alcohol deshidratado.

Cada puff de 1,25 g de gel contiene: Estradiol 0,75 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Progesterona micronizada 100 mg

Excipientes: Aceite de mani, lecitina de soya, dióxido de silicio coloidal, gelatina, glicerol, colorante FD y C rojo N° 40, colorante FD y C amarillo N° 6, dióxido de titanio, etilparabeno sódico, propilparabeno sódico.

Cada envase contiene + X frasco dispensador de estradiol gel tópico 0,06% y ~~25~~ X cápsulas blandas de progesterona micronizada 100 mg.

FARMACOLOGIA:

El estradiol provee la sustitución hormonal durante y después del climaterio y la adición de progesterona impide el desarrollo de hiperplasia endometrial.

Los efectos beneficiosos de la terapia estrogénica en las mujeres postmenopáusicas incluyen el alivio de los síntomas vasomotores y de la atrofia vulvar y vaginal y, a largo plazo, reducción de la pérdida de masa ósea, lo que disminuye el riesgo de fracturas.

En mujeres sanas, los estrógenos mantienen la función genitourinaria y la estabilidad vasomotora. Por acción directa, ellos provocan el crecimiento y el desarrollo de los órganos reproductores y ayudan a mantener el tono y elasticidad del tracto urogenital.

Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno humano intracelular y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, a nivel del receptor. La fuente primaria de estrógenos en la mujer adulta con ciclos normales es el folículo ovárico, el cual secreta

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax. 6781650

70 a 500 μ g de estradiol diariamente, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría de los estrógenos endógenos son producidos por conversión de la androstenediona (secretada por la corteza adrenal) a estrona, lo cual ocurre en los tejidos periféricos. Así, la estrona y la forma sulfato conjugada, estrona sulfato, son los estrógenos más abundantes en las mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos circulantes regulan la secreción hipofisiaria de las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), vía retroalimentación negativa. El tratamiento de sustitución estrogénica permite reducir las concentraciones elevadas de estas hormonas en las mujeres postmenopáusicas.

Durante los períodos de deficiencia de estrógenos, la velocidad de resorción ósea de los osteoclastos excede notablemente la velocidad de formación ósea de los osteoblastos. La sustitución de estrógenos previene esta pérdida ósea acelerada mediante la inhibición de la resorción ósea hasta un nivel donde el equilibrio entre la resorción y formación ósea es restablecido. Sin embargo, los estrógenos no reemplazan la pérdida ósea previa ni aumentan significativamente la masa ósea total.

El tratamiento estrogénico ha estado asociado con un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial, posible afección precursora del adenocarcinoma endometrial. La adición de un progestágeno a un régimen de sustitución estrogénica reduce la frecuencia de hiperplasia endometrial y el riesgo concomitante de carcinoma en las mujeres con el útero intacto.

Los progestágenos contrarrestan los efectos estrogénicos mediante la disminución del número de receptores nucleares de estradiol y supresión de la síntesis de DNA epitelial en el tejido endometrial. El progestágeno presente en esta formulación es la progesterona natural, cuya biodisponibilidad se encuentra aumentada mediante el proceso de micronización. La progesterona produce cambios antiproliferativos significativos en el endometrio. En mujeres con niveles de estrógeno endógeno adecuados, la progesterona transforma un endometrio proliferativo en un endometrio secretorio. La abrupta declinación de la secreción de progesterona al término del ciclo menstrual es la causa principal del comienzo de la menstruación. La progesterona también estimula el crecimiento del tejido alveolar mamario y relaja el músculo liso uterino. Esta hormona tiene una mínima actividad estrogénica y androgénica.

Diversos estudios clínicos controlados, comparando los efectos de la progesterona natural micronizada con placebo o con progestágenos sintéticos, demostraron la ausencia de efectos colaterales significativos en el perfil de lípidos, tolerancia a la glucosa y presión sanguínea, como así también se observó que no produce el bloqueo de los efectos beneficiosos de los estrógenos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regularitarios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax. 6781650

FARMACOCINETICA:*Estradiol:*

Alrededor de un 10% de la dosis aplicada es absorbida y forma un depósito transitorio subcutáneo, lo que permite una difusión sistémica lenta, efectuada a partir de la red vascular dérmica. Una cantidad de 2,5 g de gel contiene 1,50 mg de estradiol, de los cuales se absorbe sólo una fracción equivalente a aproximadamente 150 mcg de principio activo.

Luego de una dosis única, la concentración plasmática máxima se alcanza después de aproximadamente 12 horas y luego se estabiliza.

Como es una hormona natural, el estradiol es metabolizado como tal y es eliminado mayoritariamente por vía urinaria.

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos son ampliamente distribuidos en el cuerpo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos blanco de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente el 1-2% no se encuentra unido.

Los estrógenos exógenos son metabolizados de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversión metabólica. Estas transformaciones toman lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, el cual es el metabolito urinario principal.

Los estrógenos sufren recirculación enterohepática vía conjugación con sulfato y glucuronido en el hígado, secreción biliar de los conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida por la reabsorción. En la mujer postmenopáusica, una porción significativa de los estrógenos circulantes se encuentran como conjugados sulfato, especialmente como estrona sulfato, la cual actúa como un reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

El estradiol, estrona y estriol son excretados en la orina junto con los conjugados glucuronido y sulfato.

Progesterona:

La progesterona micronizada presenta una mejor absorción, pues se ve aumentada la superficie de contacto entre el principio activo y los fluidos digestivos, lo cual facilita su disolución.

Después de la administración oral de progesterona, como una formulación de progesterona micronizada contenida en una cápsula blanda, las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas dentro de 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de la progesterona micronizada es desconocida.

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax. 6781650

Los parámetros farmacocinéticos promedio, determinados luego de la administración de cápsulas blandas de progesterona micronizada a mujeres postmenopáusicas, se resumen en la siguiente tabla:

	100 mg	200 mg	300 mg
C _{máx} (ng/ml)	17,3 ± 21,9	38,1 ± 37,8	60,6 ± 72,5
T _{máx} (hr)	1,5 ± 0,8	2,3 ± 1,4	1,7 ± 0,6
AUC (0-10) (ng·hr/ml)	43,3 ± 30,8	101,2 ± 66,0	175,7 ± 170,3

Las concentraciones plasmáticas de progesterona parecen lineales y proporcionales a la dosis, luego de la administración de dosis múltiples de progesterona en el rango de dosis de 100 a 300 mg/día en mujeres postmenopáusicas. Aunque no se estudiaron dosis mayores de 300 mg/día en voluntarias mujeres, las concentraciones plasmáticas correspondientes a un estudio en voluntarios hombres fueron lineales y proporcionales a la dosis en el rango de 100 a 400 mg/día. Los parámetros farmacocinéticos en voluntarios hombres fueron generalmente comparables a aquellos observados en las mujeres postmenopáusicas.

La unión a las proteínas plasmáticas de la progesterona es de aproximadamente un 96-99%, enlazándose principalmente a la albúmina sérica (50-54%) y transcortina (43-48%).

La progesterona se metaboliza principalmente en el hígado a pregnanedioles y pregnanolonas. Los pregnanedioles y pregnanolonas son conjugados en el hígado a metabolitos glucuronido y sulfato. Los metabolitos de la progesterona, los cuales son excretados en la bilis, pueden ser desconjugados y adicionalmente metabolizados en el intestino vía reducción, deshidroxilación y epimerización.

Los conjugados glucuronido y sulfato de pregnanediol y pregnanolona son excretados en la bilis y orina. Los metabolitos de la progesterona que son excretados en la bilis pueden sufrir recirculación enterohepática o pueden ser excretados en las heces.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax: 6781650

INDICACIONES:

Tratamiento de los síntomas asociados con la menopausia, incluyendo los síntomas vasomotores (tales como sofocos, ataques de sudoración) y condiciones de atrofia vulvar y vaginal en mujeres postmenopáusicas con el útero intacto. También está indicado para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Transdérmica (estradiol) y oral (progesterona micronizada). Se recomienda administrar ambos medicamentos preferentemente al acostarse.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse un detenido chequeo general, una minuciosa exploración ginecológica (examen de mamas y citología cervical) y se debe descartar la presencia de un embarazo. Es conveniente someterse cada 6 meses a 1 año a exploraciones de control con fines profilácticos.

Además, las pacientes deben ser re-evaluadas cada 3 a 6 meses para determinar si el tratamiento de los síntomas es aún necesario.

Dosis habitual en adultos:

Días 1 a 25: 1 a 2 puff (1,25 a 2,5 g) de gel al día, equivalente a una dosis de 0,75 a 1,5 mg de estradiol + 1 cápsula de progesterona micronizada 100 mg al día.

El tratamiento conjunto se debe administrar durante 25 días por mes calendario, es decir, se debe dejar un período de descanso de 5 días, durante el cual no se debe administrar ninguno de los dos medicamentos. Este régimen de administración permite minimizar los sangrados irregulares, manteniendo una amenorrea (ausencia de sangrado menstrual) en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas. La administración de ambos medicamentos debe reanudarse una vez terminado el descanso de 5 días, comenzando con el siguiente envase, siguiendo las instrucciones indicadas anteriormente.

La posología de estradiol debe ser adaptada en función de las necesidades individuales de las pacientes, las que varían debido a los parámetros farmacocinéticos individuales y a la eventual producción residual de estradiol durante la postmenopausia. Por lo tanto, la posología individual puede estar comprendida entre 0,75 – 1,5 mg de estradiol al día.

Específicamente, la posología será eventualmente readaptada después de 2 ó 3 ciclos de tratamiento, en función de la sintomatología clínica, es decir:

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- Disminución de la dosis en caso de manifestaciones de hiperestrogenia, tales como tensión dolorosa de las mamas, distensión abdominopelviana, ansiedad, nerviosismo y agresividad.
- Aumento de la dosis en caso de manifestaciones de hipoestrogenia, tales como accesos de calor o bochornos, sequedad vaginal, cefalea, dificultad para dormir, astenia y tendencia depresiva.

Forma de administración de Estradiol gel tópico:

- Aplicar la cantidad de gel indicada por el médico sobre: hombros, brazos, parte inferior de los muslos, abdomen, espalda o cuello.
- Nunca aplicar el gel en las mamas, cara, piel irritada o zona vaginal.
- Antes de vestirse dejar secar la piel durante breves minutos, sin masajear ni frotar.
- Se debe evitar el contacto accidental del gel con los ojos.
- Lavar las manos después de cada aplicación.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Presencia o antecedentes de tromboflebitis o alteraciones tromboembólicas.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer mamario.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Sangramiento vaginal anormal de origen desconocido.
- Diagnóstico o sospecha de embarazo.
- Disfunción o enfermedad hepática, en el caso de que las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Antecedentes de hipersensibilidad al estradiol, progesterona u otras hormonas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógenos, se debe practicar un examen físico y una historia médica personal y familiar completas, prestando especial atención a la presión arterial, examen ginecológico y a la palpación de mamas y abdomen.
- Se ha reportado la aparición de sangramientos intermenstruales durante los primeros meses de tratamiento, no obstante, si los sangramientos irregulares ocurren varios meses después del inicio del tratamiento o si éstos persisten después de la interrupción de la terapia, se debe descartar la existencia de una patología subyacente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- Se ha establecido que el tratamiento con estrógenos sin un progestágeno asociado aumenta el riesgo de neoplasia de endometrio. La hiperplasia endometrial (atípica o adenomatosa) a menudo precede a la neoplasia de endometrio. Estudios recientes con estrógenos/progestágenos han demostrado que puede evitarse la hiperplasia endometrial mediante la administración de un progestágeno durante parte o todo el ciclo estrogénico, lo que hace que el endometrio se transforme en atrófico. Los estudios de la adición de un progestágeno durante 10 ó más días de un ciclo de administración de estrógenos o la administración diaria con el estrógeno en un régimen continuo, han reportado una menor incidencia de hiperplasia endometrial comparado con el tratamiento estrogénico solo. Sin embargo, hay posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos en regímenes de sustitución estrogénica. Éstos incluyen:
 - Efectos adversos sobre el metabolismo de las lipoproteínas (disminución del colesterol HDL y elevación del colesterol LDL).
 - Alteración de la tolerancia a la glucosa.
 - Posible aumento de la actividad mitótica en el tejido epitelial mamario. Hay datos epidemiológicos mínimos disponibles para establecer este punto.
- La elección del progestágeno, su dosis y su régimen pueden ser importantes para minimizar estos efectos adversos.
- Los fibroides uterinos pre-existentes pueden aumentar de tamaño durante la terapia estrogénica y los síntomas de endometriosis pueden ser exacerbados.
- La terapia de estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas ha sido asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mamas. Por lo tanto, se deben programar exámenes de mamografía cada 6 meses a 1 año, considerando la edad de la paciente y los factores de riesgo, y se debe advertir a las pacientes que autoexaminen sus mamas regularmente.
- Se recomienda monitorear regularmente durante el tratamiento los tests de función hepática en mujeres que sufren una enfermedad hepática aguda o crónica o quienes tienen antecedentes de enfermedad hepática.
- Los estudios epidemiológicos han sugerido que la terapia de reemplazo hormonal puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular). Este medicamento debe ser inmediatamente discontinuado ante los primeros signos y síntomas de estas alteraciones.
- Las pacientes que padecen hipertensión arterial, epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o disfunción renal deben controlarse con regularidad, debido a que la terapia hormonal puede provocar retención de líquidos, especialmente en dosis altas, lo cual puede agravar estas condiciones.

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- Las pacientes diabéticas deben ser cuidadosamente monitoreadas durante la terapia, ya que se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en las mujeres que han tomado asociaciones de estrógenos-progestágenos.
- El tratamiento profiláctico de la osteoporosis a largo plazo debiera restringirse a mujeres con mayor riesgo de desarrollar fracturas. Los factores que predisponen a la osteoporosis son: mujeres blancas caucásicas, menopausia precoz, delgadez y baja estatura, historia familiar positiva de osteoporosis, deficiencia estrogénica premenopáusica y postmenopáusica, deficiencia de calcio, fumadoras, sedentarismo, abuso de alcohol.
- Las indicaciones para la interrupción inmediata del tratamiento son: trastornos tromboembólicos, ictericia, cefaleas del tipo jaqueca, trastornos visuales repentinos, aumento significativo de la presión arterial. También es recomendable suspender el tratamiento 4 a 6 semanas antes de una cirugía mayor.
- Embarazo: La asociación de estrógenos/progestágenos está contraindicada durante el embarazo, ya que puede provocar daño al feto en gestación.
- Lactancia: Los estrógenos y progestágenos se distribuyen en la leche materna. No se ha determinado el efecto que esto puede ejercer sobre el lactante, por lo cual se debe considerar la interrupción de la lactancia o del fármaco, tomando en cuenta la importancia de este medicamento para la madre. Se ha observado una disminución de la cantidad y calidad de la leche materna en madres que han tomado estrógenos durante la lactancia.
- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:
 - Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de esta condición (especialmente, cálculos biliares): Se ha reportado un aumento (2 a 4 veces) del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar en mujeres postmenopáusicas que toman estrógenos.
 - Disfunción hepática: Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en las pacientes con disfunción hepática. El tratamiento puede ser reanudado una vez que se haya normalizado la función hepática.
 - Hipercalcemia asociada con cáncer óseo o cáncer mamario metastásico: Puede ocurrir una hipercalcemia severa en las pacientes con cáncer óseo o cáncer mamario metastásico que son tratadas con estrógenos.
 - Hiperlipoproteinemía familiar o pancreatitis: El aumento de triglicéridos puede producir o exacerbar la pancreatitis en individuos susceptibles.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**

LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax: 6781650

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Inductores de las enzimas hepáticas, especialmente barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina: Los medicamentos inductores de las enzimas hepáticas aumentan el metabolismo de los estrógenos y progestágenos, lo que puede reducir su efecto.
- Inhibidores del CYP3A4, como la cimetidina, eritromicina y ketoconazol: Estos medicamentos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del 17β-estradiol, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.
- Hierba de San Juan o St John's Wort (*Hypericum perforatum*): La hierba de San Juan puede inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. Clínicamente, el aumento del metabolismo de estas hormonas puede llevar a una disminución de su efecto y a cambios en el perfil de sangramiento uterino.
- Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona: Debido a que los estrógenos aumentan la síntesis hepática de los factores de la coagulación y disminuyen la antitrombina III, es posible que sea necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante, basándose en las determinaciones del tiempo de protrombina.
- Hipoglicemiantes orales, sulfonilurea e insulina: Los estrógenos pueden provocar una resistencia a la insulina y a los hipoglicemiantes orales, lo cual conduce a una pérdida, probablemente débil, del control metabólico de la concentración de glucosa plasmática. A menos que estos cambios puedan ser controlados con la dieta, podría ser necesario un aumento de la dosis de los hipoglicemiantes y un monitoreo regular.
- Corticosteroides, glucocorticoides: El uso concomitante con estrógenos puede disminuir el metabolismo y la unión a las proteínas de los glucocorticoides, disminuir la eliminación de los metabolitos activos y aumentar la producción de la proteína que enlaza a la globulina, transcortina. Esto lleva a la disminución del clearance de la fracción libre, a una prolongación de la vida media de eliminación y a un aumento de los efectos de los glucocorticoides. Por lo tanto, es necesario disminuir la dosis del glucocorticoide con el uso simultáneo de estrógenos.
- Ciclosporina: Se ha reportado que el uso concomitante con estrógenos aumenta las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, lo cual puede aumentar sus efectos. Se puede requerir un monitoreo de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina o de los factores hepáticos que determinan la toxicidad, o la reducción de la dosis de este fármaco.
- Tabaquismo: No se recomienda el uso simultáneo de estrógenos y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, tromboflebitis y embolia pulmonar.

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Dolor o sensibilidad de las mamas; hipertensión (marcos o desvanecimiento; dolor de cabeza); edema periférico (hinchazón de los pies y parte inferior de las piernas; rápida ganancia de peso); infección del tracto respiratorio superior (tos, fiebre, estornudos o dolor de garganta).
- Incidencia menos frecuente o rara: Sangramiento vaginal irregular; obstrucción de la vesícula biliar, disfunción hepática o pancreatitis (náuseas y vómitos; dolor de estómago, costado o abdomen; coloración amarilla de los ojos o piel); formación de trombos (dolor de cabeza severo o repentino; pérdida de la coordinación repentina; dolor en el pecho, ingle o piernas, especialmente en las pantorrillas; sensación de falta de aire repentina e inexplicable; problemas para hablar repentinos; cambios en la visión repentinos; debilidad o adormecimiento de los brazos o piernas).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor de espalda; mareos; fatiga; flatulencia; síntomas de tipo gripal; dolor de cabeza; insomnio; depresión mental; dolores musculares; náuseas; vaginitis.
- Incidencia menos frecuente: Alteraciones de la libido; irritación de la piel.

SOBREDOSIS:

Los síntomas de la sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos y sangramiento vaginal irregular.

No hay un antídoto específico para la sobredosis, por lo que el tratamiento debe ser sintomático.

PRESENTACION:

Envases con **+ X** frasco dispensador de estradiol gel tópico 0,06% con xx g + ~~25~~ **X** cápsulas blandas de progesterona micronizada 100 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y a una temperatura menor de 25°C y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 4739/09

Reg.ISP N°:E-11/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p. 1306-1310.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p. 697-700.
- "Physicians' Desk Reference" 62nd Edition, Eds. Thomson Healthcare Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2008, p. 3129-3134.
- "Dictionnaire Vidal 2008, Oestrogel (Estradiol gel), p. 1647-1649.
- Caufriez A.
Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal.
Ann Endocrinol (Paris) 68(4): 241-250, 2007.
- Archer DF, Estrogen Study Group.
Percutaneous 17 beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women.
Menopause 10(6): 516-521, 2003.
- De Lignières B.
Oral micronized progesterone.
Clinical Therapeutics 21(1): 41-60. 1999.
- The Writing Group for the PEPI Trial.
Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) Trial.
JAMA 275(5): 370-5, 1996.
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G. et al.
Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact on the route administration and progestogens: the ESTHER Study.
Circulation 115: 840-845, 2007.
- AACE Menopause Guidelines Revision Task Force.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAFASE BITERAPIA GEL TÓPICO-CÁPSULAS BLANDAS**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax. 6781650

American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopuse.
Endocrine Practice 12(3): 315-337, 2006.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

