

TROPIVAG PLUS®
Lacticaseibacillus Rhamnosus 341 mg
Estriol 0,2 mg
Progesterona 2,0 mg
Cápsula Vaginal

COMPOSICIÓN

Cada cápsula vaginal contiene:

Cultivo liofilizado de Lacticaseibacillus Rhamnosus Döderlein (Cantidad correspondiente a un título mínimo de 10 ⁹ microorganismo/g)	341 mg
Estriol	0,2 mg
Progesterona	2,0 mg
Excipientes	c.s.p.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Tratamiento de los síntomas de la atrofia vaginal por deficiencia de estrógenos en mujeres menopáusicas.
- Cuidado pre y post-operatoria en cirugías ginecológicas por vía vaginal durante el período menopáusico.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía vaginal

Solo para mujeres adultas.

Una cápsula por vía vaginal por la mañana y una por la noche durante 20 días, luego una cápsula al día.

La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la mejoría obtenida.

Pueden ser necesarios tratamientos de mantenimiento.

Para el inicio y la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, debe utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible.

Forma de administración



Introducir la cápsula profundamente en la vagina después de humedecerla con un poco de agua para acelerar la desintegración.

Cerrar el frasco después de usarlo.

CONTRAINDICACIONES

Este producto se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes de la enfermedad.
- Neoplasias malignas dependientes de estrógenos conocidas, sospechadas o antecedentes de neoplasias malignas dependientes de estrógenos (cáncer de endometrio).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Historia de tromboembolismo venoso o tromboembolismo venoso activo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

- Trastornos trombofílicos conocidos (deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Historia de un evento tromboembólico arterial o un evento tromboembólico arterial en evolución (angina o infarto de miocardio).
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática, hasta que las pruebas hepáticas vuelvan a la normalidad.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes.
- Porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias especiales

- El beneficio de la progesterona no está probado en esta combinación.
 - En caso de metrorragia, la búsqueda de una etiología es fundamental.
- En el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) solo debe iniciarse si estos síntomas afectan la calidad de vida del paciente. En todos los casos, debe realizarse una reevaluación de la relación beneficio / riesgo al menos una vez al año. La TRH se puede continuar siempre que el beneficio supere el riesgo.
- Los datos sobre el riesgo asociado con la TRH en el tratamiento de la menopausia prematura son limitados; sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance riesgo / beneficio para estas mujeres puede ser más favorable que para las mujeres mayores.

Examen clínico / vigilancia

- Antes de iniciar o reiniciar la TRH, es imprescindible realizar una exploración clínica y ginecológica completa (incluida la recolección de antecedentes médicos personales y familiares), teniendo en cuenta las contraindicaciones y precauciones de uso. A lo largo del tratamiento se recomiendan exámenes periódicos, adaptando su naturaleza y frecuencia a cada paciente. Se debe informar a las mujeres sobre el tipo de anomalías mamarias que pueden ocurrir durante el tratamiento, estas anomalías deben notificarse al médico o enfermero tratante. Los exámenes, incluidas las herramientas de imagen adecuadas, por ejemplo: la mamografía, deben realizarse de acuerdo con las recomendaciones vigentes y adaptada a cada paciente.

Condiciones que requieren seguimiento:

Si alguna de las siguientes condiciones está presente, ha ocurrido en el pasado y / o se ha agravado durante el embarazo o la terapia hormonal previa, el paciente debe ser supervisado de cerca. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con Tropivag Plus[®], en particular:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis.
- Factores de riesgo tromboembólico.
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos (herencia de primer grado para cáncer de mama).
- Hipertensión.
- Problemas hepáticos (adenoma hepático).
- Diabetes mellitus con o sin complicaciones vasculares.
- Litiasis biliar.
- Migraña o dolor de cabeza (severo).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Historia de hiperplasia endometrial.
- Epilepsia.
- Asma.
- Otosclerosis.

Interrupción inmediata del tratamiento

El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si se descubre una contraindicación o presenta los siguientes casos:

- Ictericia o insuficiencia hepática.
- Aumento significativo de la presión arterial.
- Dolor de cabeza inusual parecido a una migraña.
- Embarazo.

Hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio

- En mujeres no hysterectomizadas, el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante períodos prolongados.
- La seguridad endometrial de los estrógenos administrados por vía vaginal a largo plazo (más de un año) o repetidamente es incierta. Por lo tanto, si se repite el tratamiento, conviene volver a evaluarlo al menos una vez al año.
- Si se produce sangrado o "manchado" en cualquier momento durante el tratamiento, se debe buscar, lo que puede requerir una biopsia endometrial para descartar un tumor endometrial maligno.

Los siguientes riesgos se han asociado con la terapia sistémica (TRH) y se aplican en menor medida a los productos a base de estrógenos para uso vaginal en los que la exposición sistémica a los estrógenos se mantiene dentro de los valores posmenopáusicos normales. Sin embargo, estos riesgos deben tenerse en cuenta en caso de uso prolongado o repetido del producto.

Cáncer de mama

Los datos generales sugieren un mayor riesgo de cáncer de mama (dependiendo de la duración de la TRH), en mujeres que usan terapia combinada de estrógeno y progestina, y posiblemente también con TRH sistémica con estrógeno solo.

Tratamiento con una combinación de estrógeno-progestágeno

El ensayo aleatorizado, controlado con placebo (estudio *Women's Health Initiative* (WHI)) y los estudios epidemiológicos son consistentes en encontrar un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan terapia combinada de estrógeno y progestina para TRH, que se hace evidente después aproximadamente 3 (1-4) años de tratamiento.

Tratamiento con estrógeno solo

El estudio WHI no mostró un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con hysterectomías que usan estrógeno solo como TRH. Los estudios observacionales han mostrado en su mayoría un ligero aumento en los diagnósticos de cáncer de mama, que es significativamente menor que en mujeres que usan terapia combinada de estrógeno-progestágeno.

Los resultados de un gran metanálisis mostraron que después de suspender el tratamiento, el riesgo adicional disminuye con el tiempo y el tiempo que tarda en volver a la normalidad depende de cuánto tiempo use la TRH. Cuando la TRH se ha seguido durante más de 5 años, el riesgo puede durar 10 años o más. La TRH, especialmente la terapia combinada de estrógeno y progestina aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede interferir con la detección radiográfica del cáncer de mama.

Cáncer de ovarios

- El cáncer de ovario es poco común que el cáncer de mama.
- Los datos epidemiológicos de un gran metaanálisis sugieren un ligero aumento del riesgo en mujeres que usan TRH con estrógenos solos o con una combinación de

estrógenos y progestinas, que aparece dentro de los cinco años posteriores al inicio de la TRH. Produce y disminuye gradualmente después de suspender el tratamiento.

- Otros estudios, incluido el ensayo *Women's Health Initiative (WHI)*, sugieren que un riesgo similar o ligeramente menor puede estar asociado con el uso de TRH combinada.

Eventos tromboembólicos venosos

- TRH sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), que es trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Esto es más probable que ocurra durante el primer año de TRH que después.

- Los pacientes con afecciones trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y usar TRH puede aumentar este riesgo. Por tanto, la TRH está contraindicada en estos pacientes.

- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen la ingesta de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg / m²), embarazo / período posparto, Lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible vínculo entre las venas varicosas y la TEV.

Como en todos los pacientes posoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir la aparición de TEV después de la cirugía. Si se va a realizar una inmovilización prolongada después de la cirugía planificada, se recomienda interrumpir temporalmente la TRH de 4 a 6 semanas antes del procedimiento. El tratamiento no debe reanudarse hasta que la paciencia haya vuelto a la movilidad normal.

- En mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis que se presentó a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de recordar cuidadosamente los límites (solo una parte de las anomalías tromboembólicas puede ser detectado). Si se identifica un defecto trombofílico distinto de la trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (Deficiencia de proteína C, proteína S, deficiencia de antitrombina o una combinación de estos defectos), la TRH está contraindicada.

- En mujeres en tratamiento anticoagulante crónico, se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo / beneficio del uso de TRH.

- Si se desarrolla un TEV después del inicio del tratamiento, se debe suspender el medicamento. Se debe indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato cuando sientan cualquier síntoma que sugiera tromboembolismo (Hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho y disnea).

Enfermedad de las arterias coronarias (accidente cerebrovascular)

Los ensayos controlados aleatorios no han proporcionado evidencia de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin enfermedad arterial coronaria existente que recibieron TRH combinada de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo. El riesgo relativo de enfermedad de las arterias coronarias cuando se utiliza TRH sistémica con estrógeno-progestágeno aumenta ligeramente. Como el riesgo basal absoluto de enfermedad de las arterias coronarias depende en gran medida de la edad, el número de enfermedades adicionales de las arterias coronarias debido al uso de la TRH con estrógeno + progestágeno es muy débil en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia combinada de estrógeno-progestina y estrógeno solo se asocia con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, dado que el riesgo inicial de ictus depende en gran medida de la edad, el riesgo global de ictus en mujeres que utilizan TRH aumentará con la edad.

Otras precauciones de uso

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal deben ser controlados cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas de cerca durante la terapia de reemplazo hormonal o de estrógenos, ya que se han observado casos raros con una elevación significativa de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis.
- Los estrógenos aumentan la globulina unida a la tiroidea (TBG), lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por el yodo unido a proteínas (PBI), el nivel de T4 (por columna o radio - inmunoensayo) o nivel T3 (por radio-inmunoensayo). La absorción de T3 de la resina disminuye, lo que refleja una TBG elevada. Las concentraciones de T3 libre y T4 libre no cambian otras proteínas de unión pueden tener niveles séricos elevados, como la globulina unida a corticosteroides (CBG), la globulina unida a hormonas sexuales (SHBG), lo que resulta en un aumento el nivel de corticosteroides circulantes y el nivel de esteroides sexuales. Las concentraciones de hormonas activas libres no se modifican. Pueden aumentar otros niveles de proteínas plasmáticas (angiotensina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina)
- El uso de TRH no mejora la función cognitiva. Algunos datos sugieren un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan la TRH estrogénica o combinada continua solo después de los 65 años.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

Debido a la administración por vía vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Tropivag Plus®. Sin embargo, se deben considerar las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados tópicamente.

Asociación no recomendable: Uso con espermicidas

Es probable que cualquier tratamiento vaginal local inactive la capacidad anticonceptiva local de un espermicida.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Tropivag Plus® no está indicado durante el embarazo. Pero si se produce un embarazo durante el tratamiento con Tropivag Plus®, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos relacionados con la exposición involuntaria del feto a los estrógenos hasta la fecha no indican ningún efecto teratogénico o fetotóxico.

Lactancia

Tropivag Plus® no está indicado durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA.

No se han reportado.

REACCIONES ADVERSAS

Casos raros de irritación vaginal y prurito local.

Probable flujo vaginal y alergia.

En casos excepcionales, se ha reportado mastodinia (dolor de mama).

Efectos de clase asociados con la TRH sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la TRH sistémica y se aplican en menor medida a los productos a base de estrógenos para uso vaginal en los que la exposición sistémica al estrógeno permanece dentro del rango normal de la posmenopausia.

Riesgo de cáncer de mama

- Se ha notificado un aumento de hasta 2 veces en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que han usado una combinación de estrógeno y progestágeno durante más de cinco años.
- El mayor riesgo de los tratamientos con estrógeno solo es notablemente menor que el observado con los tratamientos que combinan estrógeno y progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso.
- A continuación, se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women (MWS): mayor riesgo de cáncer de mama estimado después de 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (k / m²).

Edad al inicio de la TRH (años)	Incidencia por cada 1.000 pacientes que nunca han usado TRH durante un período de 5 años (50-54 años) *	Riesgo relativo	Número de casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH después de 5 años
TRH con estrógeno solo			
50	13,3	1,2	2,7
Combinación de estrógeno-progestágeno			
50	13,3	1,6	8,0

* De las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015 en mujeres con un IMC de 27 (kg / m²)

Nota: Dado que la incidencia inicial de cáncer de mama difiere entre los países de la Unión Europea (UE), el número de casos adicionales de cáncer de mama variará proporcionalmente.

Estimación del riesgo adicional de cáncer de mama después de 10 años de tratamiento en mujeres con un IMC de 27 (k / m²)

Edad al inicio de la TRH (años)	Incidencia por cada 1.000 pacientes que nunca han usado TRH durante un período de 5 años (50-59 años) *	Riesgo relativo	Número de casos adicionales por cada 1000 usuarias de TRH después de 10 años
TRH con estrógeno solo			
50	26,6	1,3	7,1
Combinación de estrógeno-progestágeno			
50	26,6	1,8	20,8

* De las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015 en mujeres con un IMC de 27 (kg / m²)

Nota: Dado que la incidencia inicial de cáncer de mama difiere entre los países de la Unión Europea (UE), el número de casos adicionales de cáncer de mama variará proporcionalmente.

Estudio WHI US: mayor riesgo de cáncer de mama después de 5 años de usar

Grupo de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que utilizan TRH durante 5 años (IC del 95%)
estrógeno solo (EEC)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*
estrógenos / progestinas (CEE + MPA) §			
50 - 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0 - 9)

* Estudio WHI en mujeres histerectomizadas, que no mostró aumento de cáncer de mama. Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían recibido TRH antes del estudio, no hubo un aumento visible del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años, el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Cáncer de ovarios

El uso de TRH con estrógenos solos o una combinación de estrógenos y progestágenos se ha asociado con un ligero aumento en el riesgo de cáncer de ovario diagnosticado. Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres que actualmente usan TRH en comparación con mujeres que nunca habían usado TRH (RR 1,43; IC del 95%: 1,31-1,56). De 50 a 54 años, usando TRH durante cinco años da como resultado el desarrollo de una rotura adicional por cada 2000 usuarios. En mujeres de 50 a 54 años que no están usando TRH, se realizará un diagnóstico de cáncer de ovario en aproximadamente 2 de cada 2000 mujeres durante un período de cinco años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La TRH sistémica se asocia con un riesgo aumentado de 1,3 a 3 veces de episodios tromboembólicos venosos (TEV), como trombosis venosa o embolia pulmonar. El riesgo de TEV aumenta durante el primer año de uso. Los resultados de los estudios de WHI se presentan a continuación:

Estudio WHI - Mayor riesgo de TEV después de 5 años de usar.

Grupo de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 mujeres que utilizan TRH durante 5 años (IC del 95%)
TRH oral solo con estrógenos * 4			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (3 – 10)
TRH oral combinada de estrógeno / progesterona			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 – 13)

* 4 Estudio en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

El riesgo de enfermedad coronaria aumenta ligeramente en usuarias de TRH sistémica combinada de estrógeno / progestágeno después de los 60 años.

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

- La TRH sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico de aproximadamente 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta con la TRH.
- Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo basal está estrechamente relacionado con la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en las mujeres que usan TRH aumenta con la edad.

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* durante un período de tratamiento de más de 5 años.

Años (edad)	Incidencia por 1000 pacientes que toman placebo durante más de 5 años	Riesgo relativo e IC del 95%	Casos adicionales por cada 1000 pacientes que usaron TRH
50 - 59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*No se ha hecho distinción entre accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos.

Se han informado otros efectos secundarios asociados con la terapia sistémica. estrógeno / progestágeno:

- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.
- Posible demencia después de 65 años.

Notificación de reacciones adversas

Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través de nuestro departamento medico de LUKOLL S.A.C. (informes@lukoll.com.pe).

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

No se han reportado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: PROGESTIVO Y ESTRÓGENO EN ASOCIACIÓN.

(G: sistema genitourinario y hormonas sexuales).

Tratamiento de los síntomas por deficiencia de estrógenos vaginales:

Los estrógenos aplicados a través de la vagina alivian los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres menopáusicas.

Propiedades farmacocinéticas

Existe una circulación sistémica de una fracción de estriol (sin cuantificar) y progesterona.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se han descrito.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes: Lactosa monohidrato.

INCOMPATIBILIDADES

No aplica.

VIDA ÚTIL

3 años

No usar el producto luego de la fecha de expira indicada en el envase del producto.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor a 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta con receta médica.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Frasco de vidrio tipo III x 4 y 14 cápsulas vaginales

Caja de cartón foldcote con 01 frasco de vidrio tipo III x 04 y 14 capsulas vaginales.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

16/06/2021