



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4818

BUENOS AIRES, 20 AGO 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018736-09-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDERMICO, aprobada por Certificado N° 47.638.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

CA  
SA  
A



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**4818**

Que a fojas 411 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDERMICO, aprobada por Certificado N° 47.638 y Disposición N° 0475/99, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 57, 58 a 76 y 77 a 95.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0475/99 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 57, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.638 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

NA  
CC  
A

H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4818**

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018736-09-2

DISPOSICION N°

**4818**

js

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

CAK  
CS  
H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4818** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.638 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDERMICO.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0475/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007027-98-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1955/03.-	Prospectos de fs. 39 a 57, 58 a 76 y 77 a 95, corresponde desglosar de fs. 39 a 57.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RA  
[Firma]

[Firma]



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.638 en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

20 AGO 2010

Expediente N° 1-0047-0000-018736-09-2

DISPOSICIÓN N°

js

4818

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA

CS

4818

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**ESTRAGEST® TTS  
ACETATO DE NORETISTERONA  
ESTRADIOL**Sistema terapéutico transdérmico  
Venta bajo receta

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada sistema terapéutico transdérmico contiene:

Noretisterona Acetato.....	15 mg
Estradiol.....	5 mg
Excipientes: alcohol, parafina líquida, copolímero de etileno-vinilacetato, poliestireno vinilacetato, poliisobutileno.....	c.s.

**Formas Farmacéuticas**

Estragest® TTS es un parche transdérmico (TTS, Transdermal Therapeutic System) transparente, delgado y de varias capas que se aplica en una zona de piel intacta. Los principios activos se alojan en un reservorio sellado entre una lámina posterior y una membrana de control de liberación; esta última controla la velocidad de liberación continua de estradiol y acetato de noretisterona en la piel, a través de la capa adhesiva. Los principios activos del parche penetran en la piel y pasan directamente a la circulación sanguínea.

Estos parches liberan estradiol y acetato de noretisterona (NETA) en las siguientes cantidades y a las siguientes velocidades durante un periodo de 3,5 a 4 días:

	Estragest® TTS (125/25)
Tasa nominal de liberación de estradiol	25 µg al día
Tasa nominal de liberación de NETA	125 µg al día
Superficie de liberación de principio activo	10 cm <sup>2</sup>
Impresión (del lado del recubrimiento)	CG GIG

**ACCION TERAPEUTICA**

Tratamiento de sustitución hormonal. Grupo farmacéutico: estrógenos y progestágenos, asociaciones fijas (código ATC: G03F A01).

**INDICACIONES**

Estragest® TTS está indicado en:

- El tratamiento de los signos y síntomas del déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero intacto (por ejemplo, sofocos, trastornos del sueño, atrofia urogenital y alteraciones acompañantes del humor).
- La prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con útero intacto (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "PRECAUCIONES" Y "PRECAUCIONES DE USO").

Estragest® TTS está indicado únicamente para las mujeres con pocos años de menopausia.

Novartis Argentina S.A.  
Elsa Orosa  
Química Farmacéutica  
Aptoderada

- 1 -

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
MN 14840  
Director Técnico

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

### Acción Farmacológica

#### Estradiol

Como todas las hormonas esteroideas, los estrógenos ejercen sus efectos metabólicos en el interior de la célula. En las células de los órganos efectores, los estrógenos interactúan con un receptor específico, formando un complejo que modula la transcripción de genes y la subsiguiente síntesis de proteínas. Se han identificado tales receptores en diversos órganos, como el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, la uretra, el útero, la mama y el hígado, así como también en los osteoblastos.

El estradiol, producido principalmente por los folículos ováricos desde la menarca hasta la menopausia, es el más activo de todos los estrógenos. Es mayormente responsable del desarrollo y mantenimiento del sistema urogenital femenino y de los caracteres sexuales secundarios. Después de la menopausia, una vez que los ovarios dejan de funcionar, se siguen produciendo sólo pequeñas cantidades de estradiol derivadas de la aromatización de la androstenediona y, en menor grado, de la testosterona, por parte de la enzima aromatasa, lo cual da lugar, respectivamente, a la formación de estrona y estradiol. A su vez, la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa transforma la estrona en estradiol. Ambas enzimas están presentes en los tejidos hepático, adiposo y muscular.

En muchas mujeres, el cese de la producción de estradiol acarrea la aparición de síntomas vasomotores (sofocos), trastornos del sueño y atrofia progresiva del aparato urogenital. Estos trastornos pueden ser erradicados en gran parte con un tratamiento de restitución hormonal. También se ha señalado que el TRH o los estrógenos evitan eficazmente el adelgazamiento de la piel que se observa tras la menopausia.

La deficiencia de estrógenos desempeña una función importante en la patogénesis de la rarefacción ósea en la mujer posmenopáusicas. Otra característica bien conocida del tratamiento de restitución estrogénico es que previene la pérdida de masa ósea que tiene lugar en la menopausia, especialmente cuando se lo instaura al comienzo de la menopausia. Los cuantiosos datos epidemiológicos disponibles demuestran una asociación entre el uso de estrógenos y la disminución de fracturas osteoporóticas.

La administración de Estragest® TTS durante 24 meses produjo aumentos altamente significativos de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>), en el cuello del fémur, en la región del trocánter e intertrocantérica y en toda la cadera en comparación con los valores basales y las disminuciones observadas en las mujeres postmenopáusicas tratadas con placebo. Las diferencias de DMO en la columna lumbar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) y en las regiones de la cadera entre estos grupos de tratamiento eran importantes ya al cabo de 6 meses de tratamiento.

#### Acetato de noretisterona

El acetato de noretisterona (NETA) es un potente progestágeno que imita básicamente los efectos biológicos de la hormona progesterona producida de forma endógena. En la piel se hidroliza en noretisterona (NET), que es la hormona activa en circulación.

La progesterona reduce el número de receptores de estradiol en los órganos afectados e induce la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, que oxida localmente el estradiol en su metabolito estrogénico más débil: la estrona.

Uno de los principales órganos blanco de los progestágenos es el útero. En las mujeres premenopáusicas y en las postmenopáusicas que reciben THR cíclica, los progestágenos inducen la transformación secretora del endometrio estimulado con estrógenos produciendo su descamación.

En la mayoría de las pacientes, el NETA administrado por vía transdérmica es efectivo a dosis menores que las orales al no existir un metabolismo de primer paso.

#### Administración combinada de estradiol y NETA:

Los estrógenos sin oposición aumentan los casos de hiperplasia endometrial y el riesgo de carcinoma de endometrio. Los estudios han demostrado que el agregado de progestágenos durante 10 ó más días a un ciclo de administración de estrógenos disminuye en gran medida la frecuencia de hiperplasia endometrial (y, por ende, el carcinoma de endometrio y el sangrado irregular), a diferencia de los tratamientos a base de estrógeno solo. Mientras que la implementación de dichos regímenes cíclicos conduce a la descamación regular (hemorragias mensuales) del endometrio estimulado por estrógenos, la aplicación de Estragest® TTS, una combinación de estradiol/progestágeno de liberación continua, trae aparejada atrofia del endometrio y amenorrea. Además, Estragest® TTS restringe eficazmente el riesgo de hiperplasia endometrial que puede ocurrir en tratamientos con estrógenos sin oposición de progestágeno.

Diversos estudios llevados a cabo con estrógeno y progestágeno de aplicación transdérmica han indicado una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de los triglicéridos, así como un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

#### Farmacocinética

##### *Absorción y concentraciones plasmáticas*

Después de la primera aplicación del parche de Estragest® TTS, los valores plasmáticos de E2 (estradiol) y NET aumentan paulatinamente hasta llegar a un máximo en cuatro días. Con aplicaciones repetidas dos veces a la semana, los valores medios en estado estacionario de E2 o NET varían entre 45 y 20 pg/ml y entre 350 y 195 pg/ml, respectivamente. Veinticuatro horas después de la retirada del parche, los valores de E2 se aproximan a los basales y los de NET caen por debajo del límite de sensibilidad. La proporción E2/E1 (estradiol/estrona) en el punto de partida se situaba en torno a valores postmenopáusicos bajos y aumentó durante el tratamiento hasta alcanzar los valores típicos del estado premenopáusico.

Cuando Estragest® TTS (0,125/25) se aplica en forma reiterada, los niveles plasmáticos de E2 y NET son similares a los observados tras aplicaciones únicas, lo que demuestra la ausencia de depósitos en la piel.

Las esterazas hidrolizan de forma exhaustiva el NETA liberado por el parche combinado de Estragest® TTS durante su difusión a través de la piel. La hidrólisis tiene lugar también en sangre completa y prácticamente en todos los órganos restantes.

El metabolito NET, es la hormona activa en circulación.

La piel es la barrera que limita la captación de NETA y NET, ya que, *in vitro*, el flujo de NETA procedente del TTS es varias veces superior al de NETA/NET a través de la piel. No obstante, la variación entre individuos de la captación de NETA/NET es baja. Por el contrario, el TTS es el principal regulador de la velocidad de liberación de estradiol.

##### *Metabolismo y excreción*

#### Estradiol

La vida media de eliminación de estradiol en plasma es de aproximadamente 1 hora. La depuración metabólica en plasma fluctúa entre 650 y 900 L (día/m<sup>2</sup>). El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado. Sus metabolitos más importantes son el estriol, la estrona, y sus conjugados (glucurónidos y sulfatos) que son mucho menos activos que el estradiol y son excretados principalmente por la orina. Los metabolitos del estrógeno son también objeto de circulación enterohepática.



### Acetato de noretisterona

La NET se elimina del plasma con una vida media de 6 a 8 horas. La depuración plasmática completa de NET es en promedio 340 L (día/m<sup>2</sup>) luego de la administración oral de NETA. La farmacocinética de NET no se altera durante la administración prolongada. El NET se metaboliza principalmente en el hígado por reducción de la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada del anillo A de la molécula. Entre los cuatro tetrahidroesteroides estereoisómeros posibles, el 5 $\beta$ , 3 $\alpha$ -hidroxiderivado es el metabolito plasmático predominante. Estos compuestos se excretan principalmente como sulfatos y conjugados glucurónidos por la orina o las heces.

### Datos preclínicos sobre la seguridad

El estradiol y el acetato de noretisterona son sustancias farmacéuticas bien conocidas, con características de seguridad determinadas.

Los estudios de tolerancia dérmica con Estragest<sup>®</sup> TTS en conejos revelaron una ligera irritación, principalmente relacionada con el traumatismo mecánico durante la retirada del parche. Las investigaciones efectuadas en cobayas no señalaron ninguna característica fototóxica, sensibilizante ni fotosensibilizante. Sin embargo, tal tipo de estudios tienen un limitado valor de predicción con respecto a la situación terapéutica en los seres humanos.

### POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

#### Adultas y ancianas

El tratamiento de restitución hormonal (TRH) combinado (con estrógenos y progestágenos) sólo debe proseguir mientras los beneficios superen los riesgos en cada caso individual.

#### Comienzo del tratamiento

Las mujeres menopáusicas que todavía no estén en tratamiento con estrógenos/progestágenos pueden empezar a usar Estragest<sup>®</sup> TTS en cualquier momento oportuno.

Las mujeres que ya estén en tratamiento con estrógenos o estrógenos/progestágenos deben completar el ciclo terapéutico en curso antes de comenzar el tratamiento con Estragest<sup>®</sup> TTS. Al final de cada ciclo de tratamiento secuencial suele producirse una hemorragia vaginal y el primer día de dicha hemorragia es un momento adecuado para iniciar el tratamiento con Estragest<sup>®</sup> TTS.

#### Tratamiento con Estragest<sup>®</sup> TTS

Estragest<sup>®</sup> TTS constituye un tratamiento continuo a base de una asociación de estrógenos y progestágenos para las mujeres con útero intacto.

El parche se aplica dos veces por semana, es decir, el sistema debe cambiarse cada 3 a 4 días.

Algunas mujeres podrían padecer oligometrorragias o hemorragias irregulares durante los primeros meses de terapia con Estragest<sup>®</sup> TTS. La mayoría de las pacientes serán amenorreicas al cabo de 3 meses de tratamiento con Estragest<sup>®</sup> TTS. En otras mujeres, las hemorragias u oligometrorragias podrían continuar apareciendo de vez en cuando, aunque siempre dentro de límites aceptables. Si en algún momento las hemorragias o las oligometrorragias llegasen a ser inaceptables, se deberá interrumpir el tratamiento con Estragest<sup>®</sup> TTS (ver "PRECAUCIONES").

#### Administración

Inmediatamente después de retirar la membrana de protección (ver "INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACION"), el parche debe aplicarse en una zona de la piel limpia, seca y sana.

Se elegirá una zona en la que se formen pocos pliegues durante el movimiento, por ejemplo, en los glúteos, la cadera o el abdomen, y que no esté expuesta a la luz del sol, es decir, alguna zona normalmente cubierta por la ropa.

AM  
CSX

La mejor zona para aplicar el parche son los glúteos, ya que la experiencia actual indica que es donde la piel se irrita menos. Por lo tanto, es preferible aplicar el parche en los glúteos.

El lugar de aplicación no será graso ni presentará signos de irritación.

Estragest® TTS no debe aplicarse en los senos ni cerca de ellos. El parche no debe fijarse dos veces seguidas sobre el mismo sitio de la piel.

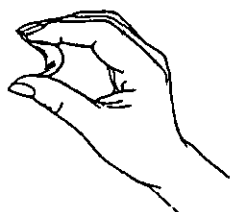
Si la mujer se olvida de aplicar un parche, deberá aplicarse uno nuevo tan pronto como le sea posible. Aplicará el nuevo parche de acuerdo con la pauta terapéutica original. La interrupción del tratamiento puede aumentar la probabilidad de recidiva de los síntomas, así como de las metrorragias y oligometrorragias.

### Niños

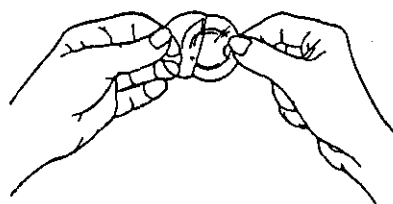
Los niños no deben usar Estragest® TTS.

### INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACION

Para retirar la membrana de protección rígida y transparente que recubre el lado adherente del parche, éste debe sostenerse entre el pulgar y el dedo medio con la membrana de protección lisa mirando hacia la palma de la mano (Figura 1) y apretarse reiteradas veces hasta despegar una pequeña zona del borde. Ahora se puede retirar la membrana (Figura 2).



1



2

Ver también "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION".

Después de su uso, los parches de Estragest® TTS deben plegarse, presionando una superficie adhesiva contra la otra, tras lo cual se desecharán.

**Nota:** Los parches de Estragest® TTS, tanto usados como sin usar, se mantendrán siempre lejos del alcance de los niños.

### Luz ultravioleta (y luz solar)

La exposición del parche Estragest® TTS a la luz ultravioleta da lugar a la degradación del estradiol y del NETA. Los parches no se deben exponer a la luz solar. Se aplicarán inmediatamente después de extraerlos de su bolsita sobre una zona de la piel que quedará protegida por la ropa.

### CONTRAINDICACIONES

Estragest® TTS está contraindicado en las siguientes situaciones de la mujer:

- Diagnóstico o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico o sospecha de neoplasia estrogenodependiente, incluido el cáncer de endometrio.
- Hemorragia vaginal anormal de origen desconocido.
- Enfermedad hepática grave.
- Antecedentes o padecimiento actual de tromboembolia venosa (TEV) (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).

- Trastornos trombofílicos conocidos o tromboflebitis.
- Antecedentes o padecimiento actual de enfermedad tromboembólica arterial (por ejemplo, cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular).
- Porfiria.
- Hipersensibilidad conocida a los estrógenos, a los progestágenos o a cualquier otro componente de Estragest® TTS.
- Confirmación o sospecha de embarazo.
- Lactancia.

## ADVERTENCIAS

### Osteoporosis

Al iniciar la TRH para la prevención de la osteoporosis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos para la paciente. Si los riesgos superan los beneficios, debe considerarse la posibilidad de recurrir a otra opción terapéutica. Se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

### Sensibilización por contacto

La vía tópica de administración puede producir sensibilización por contacto. Aunque se trata de una reacción extremadamente rara, se deberá señalar a las mujeres que si desarrollan una sensibilización por contacto a cualquiera de los componentes del parche, corren el riesgo de padecer una reacción de hipersensibilidad aguda si continúan exponiéndose al agente causante.

### Enfermedades cardiovasculares

La TRH no debe emplearse para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los estudios clínicos a gran escala [*Women's Health Initiative* (Iniciativa en favor de la salud de las mujeres) y *Heart and Estrogen/Progestin Replacement* (Estudio sobre la función cardiaca y el tratamiento de restitución de estrógeno / progestágeno)] han mostrado un aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares con los tratamientos combinados empleados en dichos estudios.

El WHI (*Women's Health Initiative*) es un estudio clínico aleatorizado sobre el tratamiento oral continuo con una combinación de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo de seguimiento promedio de 5,2 años. En el estudio WHI, el aumento del riesgo de cardiopatía coronaria fue de 7 casos adicionales por 10000 años-persona (37 contra 30) en las mujeres tratadas con una TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 1,29.

Además, el estudio WHI evidenció un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. La diferencia de riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 años-persona (29 frente a 21) en las mujeres en TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 1,41.

El estudio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement*), un ensayo clínico controlado sobre la utilización de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía confirmada, demostró un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares durante el primer año de utilización, sin ningún beneficio cardiovascular posterior.

Hasta la fecha no se han realizado estudios controlados aleatorizados con productos transdérmicos de TRH que contienen una combinación de estrógeno y progestágeno, para evaluar el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovasculares y de accidente cerebrovascular asociado con la TRH. Por lo tanto, no hay datos que permitan concluir que con Estragest®

TTS sería diferente la frecuencia de episodios cardiovasculares y de accidentes cerebrovasculares.

### Tromboembolias venosas

La TRH con estrógeno solo o con una combinación de estrógeno y progestágeno eleva el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), por ejemplo, de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Dos estudios controlados y con distribución aleatoria (WHI y HERS), así como otros estudios epidemiológicos, han indicado que el riesgo es de dos a tres veces superior en las mujeres que reciben un TRH, con respecto a las que no siguen dicho tratamiento.

El estudio WHI (ver la sección "Enfermedades cardiovasculares") reveló un aumento de la incidencia de embolias pulmonares. El aumento del riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 años-persona (15 contra 7) en las mujeres que seguían una TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 2,13.

El aumento del riesgo se observó únicamente en las mujeres que estaban siguiendo una TRH durante el estudio y no persistió en las que la habían suspendido. El riesgo pareció ser mayor durante los primeros años de utilización que en los años siguientes.

En mujeres que no siguen una TRH, se estima que el número de casos de TEV durante un periodo de 5 años es de aproximadamente 3 por 1000 mujeres de 50 a 59 años y de 8 por 1000 mujeres de 60 a 69 años. Se estima que en mujeres sanas que reciben una TRH durante 5 años, el número de casos adicionales de TEV sería de 2 a 6 por 1000 mujeres de 50 a 59 años y de 5 a 15 por 1000 mujeres de 60 a 69 años.

Por consiguiente, el médico y la paciente deben sopesar cuidadosamente los riesgos y las ventajas de la prescripción de una TRH a mujeres con factores de riesgo de recidivas de TEV distintos de los mencionados en "CONTRAINDICACIONES".

Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente son los siguientes: antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica (el hecho de que un pariente directo relativamente joven haya tenido una TEV puede indicar una predisposición genética), obesidad importante (índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) y lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en la TEV.

Se deben investigar los antecedentes de abortos espontáneos recurrentes para descartar una predisposición trombofílica. Si se confirma este diagnóstico, la TRH se considera contraindicada.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente en caso de inmovilización prolongada, cirugía mayor programada o postraumática, o traumatismo grave. En las mujeres que reciben una TRH, deben tomarse medidas profilácticas escrupulosas para evitar una TEV después de la cirugía. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, puede considerarse la posibilidad de suspender temporalmente la TRH, si es posible con varias semanas de antelación, y el tratamiento no debe reanudarse hasta que la paciente se movilice completamente.

Se debe señalar a las mujeres que consulten inmediatamente a su médico si presentan un posible signo o síntoma tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa en una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Si se desarrolla una tromboembolismo venoso después de empezar el tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento.

### Cáncer de mama

En los ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria y en los estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una TRH. Es posible que las mujeres que reciben una TRH combinada a base de estrógenos y progestágenos corran un riesgo mayor que las que usan estrógenos solos. El riesgo de cáncer de mama aumenta con la duración de la TRH a base de una asociación de estrógeno y progestágeno.

El estudio WHI (ver la sección "Enfermedades cardiovasculares") ha aportado datos que revelan una diferencia de riesgo absoluto de cáncer de mama invasivo de 8 casos adicionales por cada 10000 personas-año (38 frente a 30) en las mujeres en TRH, y un riesgo relativo de 1,26.

En un metanálisis de los resultados de 51 estudios epidemiológicos realizados entre los años 1970 y principios de los años 1990, se determinó que en las mujeres que no siguieron una TRH, la incidencia acumulada de cáncer de mama fue de alrededor de 45 por 1000 entre los 50 y los 70 años de edad. Se estima que los aumentos acumulados del número de casos de cáncer de mama diagnosticados entre estas edades, por 1000 mujeres que empezaron a recibir una TRH entre los 50 y los 70 años y que la utilizaron durante periodos de 5, 10 y 15 años, son de 2, 6, y 12, respectivamente.

El número de casos adicionales de cáncer de mama es muy similar en las mujeres que empiezan una TRH, independientemente de su edad al iniciar el tratamiento (entre 45 y 65 años).

El aumento del riesgo parece regresar al nivel basal en un periodo de aproximadamente 5 años desde la suspensión del tratamiento.

Con respecto a los productos combinados de la TRH a base de estrógeno transdérmico y de progestágeno oral, todavía no se han llevado a cabo estudios clínicos con distribución aleatoria a gran escala para la evaluación del riesgo de cáncer de mama asociado a la TRH. Por lo tanto, no hay datos que permitan concluir que la frecuencia de cáncer de mama sea diferente con Estragest® TTS.

### Cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con útero intacto sometidas a estrógenos solos es mayor que en las no sometidas y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. El mayor riesgo parece asociarse con el tratamiento prolongado. Se ha demostrado que un tratamiento correcto con un progestágeno de forma simultánea reduce la incidencia de hiperplasia del endometrio y, por lo tanto, el posible riesgo de carcinoma de endometrio asociado a la utilización prolongada de estrógenos.

### Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso prolongado de estrógenos sin oposición en mujeres histerectomizadas se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario. No se sabe si un tratamiento prolongado de restitución hormonal a base de estrógenos y progestágenos entraña un riesgo diferente del de los productos de un TRH que sólo contenga estrógenos.

### Demencia

En el estudio WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), un estudio subordinado al WHI con distribución aleatoria y controlado con placebo, las mujeres de 65 años o más (edad promedio de 71 años) que recibieron estrógenos equinos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) por vía oral durante un promedio de cuatro años de seguimiento presentaban el doble de riesgo de desarrollo de una probable demencia. La diferencia de riesgo

absoluto de probable demencia fue de 23 casos adicionales por cada 10000 personas-años (45 frente a 22) en las mujeres que recibieron CEE/MPA, y el riesgo relativo fue igual a 2,05 [117].

Dado que en este estudio solo participaron mujeres de más de 65 años de edad, no se sabe si estos hallazgos se aplican asimismo a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

El subestudio del WHIMS de administración de estrógenos solos sigue en curso y no se dispone de datos todavía. Por consiguiente, no se sabe si estos hallazgos se aplican solamente a la estrogenoterapia.

En ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados e importantes realizados hasta la fecha con productos transdérmicos a base de estrógenos solos o de una asociación de estrógenos y progestágenos se ha evaluado el riesgo asociado al TRH de desarrollo de una probable demencia. Por consiguiente, no hay datos que permitan concluir que la frecuencia de desarrollo de una probable demencia sea distinta con Estragest® TTS.

## PRECAUCIONES

Antes de empezar o reanudar una TRH, es preciso obtener los antecedentes médicos completos, tanto personales como familiares, y efectuar un examen físico, incluido de pélvis y de mama (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS"). Durante el tratamiento se recomienda efectuar exámenes periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada caso individual. En las mujeres que siguen una TRH debe efectuarse un análisis cuidadoso de la evolución de los riesgos y beneficios con el tiempo y valorarse periódicamente la necesidad de continuar la TRH.

Debe indicarse a las mujeres que señalen a su médico o su enfermera cualquier cambio en las mamas. Deberán realizarse estudios, incluida la mamografía, de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas y adaptadas a las necesidades clínicas de cada mujer.

Se procurará administrar la dosis más reducida durante el menor tiempo posible.

En todos los casos de hemorragia vaginal persistente o irregular no diagnosticada deberán tomarse las medidas necesarias para establecer el diagnóstico, lo cual incluye la toma de muestras de endometrio cuando esté indicada, para excluir cualquier anomalía y reevaluarse el tratamiento.

Salvo indicación contraria (p.ej. endometriosis), las mujeres histerectomizadas que necesitan una terapia hormonal posmenopáusica deben recibir terapia de reemplazo con estrógenos solos.

Deben ser objeto de una observación estricta las mujeres que presenten una de las siguientes afecciones o antecedentes de ellas (aunque hayan ocurrido durante el embarazo o una terapia hormonal anterior): liomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis, trastornos tromboembólicos, insuficiencia cardiaca, hipertensión, trastornos renales o hepáticos (p.ej. adenoma hepático), diabetes mellitus con o sin afectación vascular, coleditiasis, migraña o cefalea aguda, lupus eritematoso sistémico, hiperplasia del endometrio, epilepsia, asma, otosclerosis, afección de la vesícula biliar, ictericia y prurito estrogénicos.

Cabe notar que estas afecciones pueden volver a manifestarse o agravarse durante el tratamiento estrogénico.

Se recomienda precaución cuando existan factores de riesgo de tumores estrogendependientes (p. ej., parientes de primer grado que hayan tenido cáncer de mama alguna vez).

Si durante la TRH se diagnostica o se sospecha agravamiento de alguna de las condiciones anteriormente mencionadas, deberán reevaluarse los beneficios y los riesgos de la TRH en forma individual.

El tratamiento deberá suspenderse en las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, elevación significativa de la tensión arterial, aparición de cefalea de tipo migrañosa y embarazo, o si surge una de las afecciones enumeradas en la sección "CONTRAINDICACIONES".

Los estrógenos pueden provocar retención de líquidos, por lo que las mujeres con disfunción cardíaca o renal deben ser objeto de una observación estricta.

Las mujeres hipertrigliceridémicas deberán ser controladas cuidadosamente durante la TRH, ya que, en ellas, el tratamiento estrogénico oral se ha asociado con algunos casos raros de elevación considerable de la trigliceridemia que condujo a pancreatitis.

Aunque hasta la fecha las observaciones sugieren que los estrógenos (incluido el estradiol transdérmico) en combinación con pequeñas dosis de progestágenos transdérmicos no alteran el metabolismo de los glúcidos, las mujeres diabéticas deben ser controladas desde el principio del tratamiento hasta que se disponga de más información.

Se debe informar a las mujeres que Estragest® TTS no es un anticonceptivo y que tampoco restablece la fecundidad.

### Interacciones

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede aumentar si se administran conjuntamente con sustancias inductoras de las enzimas que metabolizan los medicamentos (en particular las enzimas del citocromo P450), tales como anticonvulsionantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se recomienda precaución si la paciente recibe inhibidores de la proteasa (p. ej. ritonavir y nelfinavir), que a pesar de ser potentes inhibidores confirmados de las enzimas del citocromo P450, poseen al contrario propiedades inductoras si se utilizan conjuntamente con hormonas esteroides.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

En el marco clínico, el aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede disminuir su efecto y modificar el perfil de la metrorragia.

Dado que la administración de una TRH por vía transdérmica permite evitar el efecto de primer paso hepático, los inductores enzimáticos afectan menos a los estrógenos y progestágenos transdérmicos que a las hormonas orales.

### Embarazo y lactancia

**Embarazo:** Estragest® TTS no debe emplearse durante el embarazo. Tanto los estrógenos como los progestágenos pueden causar daño al feto cuando se administran a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** Estragest® TTS no debe emplearse durante la lactancia. Los estrógenos y los progestágenos son excretados en la leche materna y pueden reducir su producción.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconocen.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que padecieron las mujeres que reciben un tratamiento con Estragest® TTS en estudios clínicos controlados fueron similares a las asociadas a otros productos de TRH transdérmicos.

Frecuencia estimada: muy frecuentes  $\geq 10\%$ , frecuentes de  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ; infrecuentes de  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ; raros de  $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ; muy raros  $< 0,01\%$ .

<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Frecuentes: Infrecuentes:	Cefalea. Mareo.
<b>Trastornos cardiovasculares</b> Infrecuentes: Raros:	Palpitaciones. Trastornos tromboembólicos, exacerbación de venas varicosas, aumento de la tensión arterial.
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes: Infrecuentes: Muy raros:	Náuseas, dolores cólicos. Meteorismo. Disfunción hepática asintomática, ictericia colestásica.
<b>Trastornos cutáneos y subcutáneos</b> Muy frecuentes: Muy raros:	Eritema transitorio e irritación en el sitio de aplicación, acompañados o no de prurito. Dermatitis alérgica de contacto; pigmentación post-inflamatoria reversible; prurito generalizado y exantema.
<b>Trastornos del aparato reproductor y trastornos mamarios</b> Muy frecuentes: Frecuentes: Infrecuentes:	Malestar en los senos. Oligometrorragias/ metrorragias, hiperplasia endometrial. Cáncer de mama.
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b> Infrecuentes: Muy raros:	Edema, cambios en el peso, dolor de piernas (1). Reacciones anafilactoides (2).

(1) Sin relación con una enfermedad tromboembólica y generalmente transitorio (duración de 3 a 6 semanas).

(2) Algunas de estas mujeres presentaban antecedentes de alergia o de trastornos alérgicos.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas a tratamientos con estrógenos y progestágenos:

- Neoplasias estrogendependientes, benignas o malignas, como el cáncer de endometrio;
- Accidentes cerebrovasculares;
- Infarto de miocardio;
- Demencia.

### SOBREDOSIFICACION

Debido al modo de administración, el riesgo de una sobredosis de estradiol o de NETA es mínimo, aunque los efectos de una sobredosis desaparecen rápidamente si se retira el parche.

RA  
*[Handwritten signature]*

Novartis Argentina S.A.  
Elsa Orosa  
Química Farmacéutica  
Especializada

Novartis Argentina S.A.  
Dr. José Jeronice  
MN 14840  
Director Técnico



4818

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## INFORMACION PARA LA PACIENTE

### Estragest TTS®

Lea cuidadosamente este prospecto antes de empezar a usar ESTRAGEST® TTS.

Consulte con el médico o el farmacéutico si le queda alguna duda.

Conserve este prospecto. Podría usted necesitarlo de nuevo.

Estragest® TTS le ha sido recetado a usted personalmente y no debe pasarlo a otras personas, incluso si sus síntomas son similares a los suyos.

### QUE ES ESTRAGEST TTS® Y PARA QUE SE USA

Estragest® TTS es un tipo de tratamiento conocido como terapia de restitución hormonal. Le proporciona a usted una asociación de dos hormonas, el estradiol y el acetato de noretisterona y por esa razón se lo conoce como terapia de restitución hormonal.

Viene en parches redondos autoadhesivos. Los parches contienen 5 mg de estradiol y 15 mg de noretisterona y liberan en torno a los 25 microgramos de estradiol y 125 microgramos de noretisterona por día.

Una vez aplicado Estragest® TTS sobre la piel, el parche libera pequeñas cantidades de estradiol y noretisterona, que pasan directamente a la circulación a través de la piel.

El estradiol es una hormona natural femenina que pertenece al grupo de los estrógenos. Se trata de la misma hormona que sus ovarios producen en grandes cantidades antes de la menopausia. El acetato de noretisterona es una hormona que pertenece al grupo de los progestágenos. Sus efectos son similares a los de la hormona femenina progesterona, que sus ovarios producían asimismo antes de la menopausia.

Estragest® TTS se usa para aliviarle las molestias que puede usted sentir tras la aparición de la menopausia (es decir, cuando se le retiran las reglas). También se puede usar para prevenir la osteoporosis (rarefacción de los huesos, que se fracturan con mayor facilidad), riesgo que se acrecienta después de la menopausia. Puede usted discutir con el médico las ventajas y los riesgos de Estragest® TTS, así como de otras terapias alternativas.

Estragest® TTS no se debe usar para prevenir la enfermedad cardíaca.

Estragest® TTS se usa en mujeres a las que *no* se les ha practicado una histerectomía (operación para extirpar la matriz), es decir, que aún conservan el útero, unos pocos años después de la aparición de la menopausia. Se usa continuamente y, por lo tanto, no suele dar lugar a menstruaciones regulares. La menopausia es una fase natural en la vida de todas las mujeres, que suele sobrevenir entre los 45 y los 55 años. Puede también ocurrir en mujeres más jóvenes, a las que se les han extirpado quirúrgicamente los ovarios. Después de la menopausia su organismo produce estrógenos en cantidades mucho menores que con anterioridad, lo cual puede dar lugar a síntomas desagradables, tales como rubefacción en la cara, el cuello y el pecho, sofocos (sensaciones súbitas de calor y sudoración en todo el cuerpo), alteración del sueño, irritabilidad y depresión. Algunas mujeres también sufren problemas con el control de la

4818

000051  
ORIGINAL

orina y sequedad vaginal, que puede dar lugar a irritaciones durante las relaciones sexuales y después de éstas. Se pueden administrar estrógenos para reducir o eliminar tales síntomas.

A partir de los 40 años, y sobre todo después de la menopausia, algunas mujeres padecen osteoporosis, es decir, una rarefacción de los huesos, que se vuelven más frágiles y se fracturan con mayor facilidad. El riesgo de osteoporosis aumenta con la ausencia de estrógenos.

Las mujeres a las que *no* se les ha practicado una histerectomía (operación para extirpar la matriz) necesitan la asociación de estrógeno y progestágeno como terapia de restitución hormonal. Ello se debe a que los estrógenos estimulan el crecimiento del revestimiento interno de la matriz (denominado endometrio). Antes de la menopausia, dicho revestimiento suele desprenderse en el momento de la menstruación debido a la acción de un progestágeno natural. No obstante, si durante la terapia de restitución hormonal se administra una cantidad suplementaria de estrógenos, ello puede conducir a hemorragias vaginales irregulares y a un crecimiento anormal del revestimiento interno de la matriz, denominado hiperplasia endometrial. El progestágeno que contiene Estragest® TTS ayuda a impedir que el revestimiento interno de la matriz sufra tal anomalía.

Estragest® TTS no es un anticonceptivo ni tampoco restaura la fertilidad.

Si tiene alguna duda sobre por qué le han prescrito este medicamento, pregúntele al médico.

### ANTES DE USAR ESTRAGEST® TTS

Siga con atención todas las instrucciones que le hayan dado el médico o el farmacéutico. Lea la siguiente información antes de usar Estragest® TTS.

#### No use Estragest® TTS

- si en la actualidad sufre (o ha sufrido) de cáncer de mama, de endometrio (el endometrio es el revestimiento interno de la matriz) o de cualquier otro cáncer sensible a los estrógenos;
- si padece de hemorragias vaginales anormales que no hayan sido investigadas;
- si padece una enfermedad hepática grave;
- si en la actualidad se le forman coágulos de sangre en los vasos sanguíneos o ya le ha sucedido con anterioridad; esto puede dar lugar a una inflamación dolorosa de las venas (tromboflebitis) o a una obstrucción de un vaso sanguíneo de las piernas (trombosis venosa profunda), de los pulmones (embolia pulmonar) o de otros órganos;
- si en el pasado ha sufrido usted un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular;
- si padece de una enfermedad de los pigmentos sanguíneos denominada «porfiria»;
- si en alguna ocasión ha sufrido usted una reacción, alérgica o de otro tipo, a los estrógenos, a los progestágenos o a cualquiera de los excipientes de Estragest® TTS;
- si tiene antecedentes de varios abortos espontáneos;
- si está embarazada o piensa que puede estarlo;
- si amamanta a su bebé.

En caso de que le quede alguna duda o piense que se le aplica algo de lo señalado aquí arriba, consúltelo con el médico.

#### Tenga especial cuidado con Estragest® TTS

Antes de iniciar el tratamiento con Estragest® TTS considerará con su médico sus antecedentes personales, tanto patológicos y fisiológicos como familiares. Se le hará un reconocimiento médico y ginecológico completo.

Dígale al médico si padece, o ha padecido, cualquiera de las siguientes enfermedades:

- cáncer de mama (usted o alguien en su familia más cercana);

4818

- bultos en los pechos;
- fibromas u otros tumores benignos de la matriz;
- endometriosis (trastorno de la pelvis que da lugar a menstruaciones dolorosas);
- tensión arterial alta;
- problemas cardiacos, renales o hepáticos;
- epilepsia;
- migraña;
- asma;
- enfermedad de la vesícula biliar;
- ictericia o prurito debidos al tratamiento con estrógenos o durante el embarazo;
- diabetes;
- concentraciones elevadas de los lípidos sanguíneos;
- otosclerosis (pérdida de audición debida a problemas de los huesecillos del oído);

Puede que el médico desee tomar precauciones especiales si usted sufre de alguno de estos problemas.

No olvide que deberá decirle al médico si cree usted que corre un riesgo elevado de que se le formen coágulos de sangre en los vasos sanguíneos. Dicho riesgo se incrementa con la edad y puede asimismo aumentar:

- si usted o alguno de sus familiares más cercanos ha sufrido en algún momento de coágulos sanguíneos en las piernas o en los pulmones;
- si usted padece de lupus eritematoso diseminado (que es una enfermedad del tejido conjuntivo);
- si usted es obesa;
- si tiene varices.

#### Uso en la infancia

Estragest® TTS no se debe prescribir en la infancia.

#### Mujeres embarazadas

No use Estragest® TTS si está usted embarazada. Puede ser perjudicial para su bebé si lo usa durante el embarazo.

Pida consejo al médico o al farmacéutico.

#### Madres lactantes

No le dé el pecho a su bebé si está usando Estragest® TTS.

Pida consejo al médico o al farmacéutico.

#### Conducción de vehículos y manejo de máquinas

Estragest® TTS no afecta su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

#### Uso de otros medicamentos

Informe al médico si está usted tomando o ha tomado en fechas recientes cualquier otro medicamento. No olvide que deberá mencionar también los que se compran sin receta.

En especial, estos medicamentos incluyen los siguientes: ansiolíticos (por ejemplo, meprobamato, medicamentos antiepilépticos [por ejemplo, fenobarbital, fenitoína o carbamazepina]); un fármaco antiinflamatorio denominado «fenilbutazona»; antibióticos y otros medicamento antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz,

ritonavir, nelfinavir) y medicamentos de fitoterapia (por ejemplo, la hierba conocida como Corazoncillo de San Juan).

Estragest® TTS puede afectar a estos medicamentos o, a la inversa, éstos pueden afectar su actividad. Puede que el médico necesite ajustar la dosis de su tratamiento.

## COMO SE DEBE USAR ESTRAGEST® TTS

Siga con atención todas las instrucciones que le haya dado el médico o el farmacéutico. No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultarlo antes con el médico.

### Cuándo se debe iniciar el tratamiento con Estragest® TTS

Si usted ya está usando otro tipo de terapia de restitución hormonal (parches o comprimidos) que contengan estrógenos o progestágenos, no los interrumpa hasta que haya terminado su ciclo menstrual actual. Empiece a usar Estragest® TTS al día siguiente.

Si usted suele tener una menstruación al final de cada ciclo, puede empezar a usar Estragest® TTS el primer día que comience a sangrar.

No deje pasar un periodo de tiempo entre su antiguo tratamiento y los parches de Estragest® TTS.

En el caso de que usted no esté usando otra forma de terapia de restitución hormonal, puede iniciar el uso de Estragest® TTS en el momento de su ciclo menstrual que más le convenga.

En ningún caso deberá empezar a usar Estragest® TTS hasta que hayan transcurrido al menos veinticuatro meses después de su última menstruación.

### Cómo se inicia el tratamiento

Estragest® TTS se usa sin interrupción (aplicación continua, dos veces por semana). El parche se cambia cada 3 o 4 días.

Es posible que usted tenga hemorragias vaginales ocasionales durante los primeros meses de tratamiento. A pesar de que éstas pueden resultarle molestas, suelen disminuir en abundancia, hacerse menos frecuentes y terminar por desaparecer.

La mayoría de las mujeres que usan Estragest® TTS terminan por no tener menstruaciones (en general, después de 3 meses de tratamiento). Esto no debe ser motivo de preocupación.

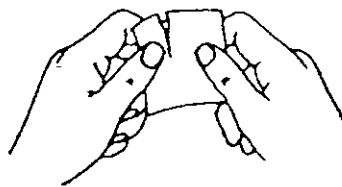
Consulte con el médico o el farmacéutico si le queda alguna duda.

### Dónde se aplica el parche

Escoja cualquier zona de la piel por debajo de la cintura. La mayoría de las pacientes encuentran que los glúteos son el mejor sitio, ya que su piel suele irritarse menos. **Por ello, le recomendamos que se aplique el parche de Estragest® TTS en los glúteos siempre que le sea posible.** Puede asimismo intentarlo en la parte inferior de la espalda, la cadera, el abdomen o el tercio superior de los muslos. Evite la cintura, ya que la ropa ajustada podría despegarle el parche. La piel no debe estar inflamada, irritada ni presentar abrasión. Para que el parche se adhiera correctamente, la piel debe estar limpia, seca y exenta de cremas, lociones, aceites o polvos. Deberá escoger una zona diferente de la piel cada vez. Espere una semana antes de volver a utilizar la misma zona. **No se ponga nunca un parche en las mamas o cerca de ellas.** No exponga el parche a la luz directa del sol.

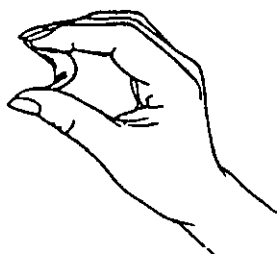
### Apertura de los sobres

Cada parche se halla envuelto en un sobre herméticamente sellado. Abra el sobre rasgándolo por la muesca (no use tijeras) y extraiga el parche.

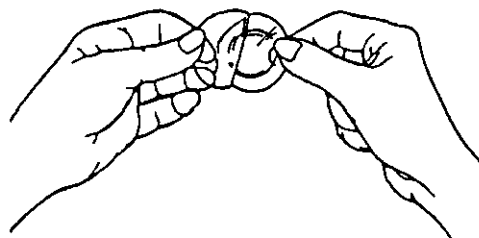


### Separación del protector

El lado adhesivo del parche, es decir, el que colocará usted sobre la piel, está cubierto por un revestimiento protector recio y transparente. Agarre el parche entre los dedos índice y pulgar, con el revestimiento liso protector mirando hacia usted (Figura 1). Frótelos varias veces entre ambos dedos hasta que se desprenda una pequeña sección del borde y, luego, retire el revestimiento (Figura 2) y tírelo. Evite tocar el adhesivo y recuerde que el parche no se debe plegar, con vistas a que la superficie adhesiva no se pegue sobre sí misma.



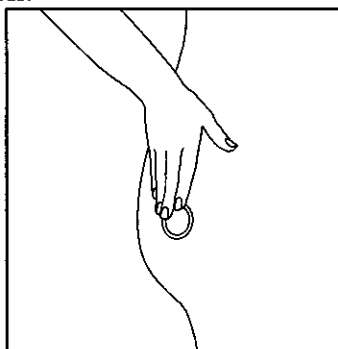
1



2

### Aplicación del parche

Con la palma de la mano, pegue firmemente el lado adhesivo del parche sobre el lugar que haya escogido. Haga presión durante 10 a 20 segundos. Asegúrese de que está bien adherido, en especial en los bordes, pero una vez que haya aplicado el parche sobre la piel, no tire de él para comprobar si se ha pegado bien.



### Cuando y como quitar el parche

Los parches se deberán cambiar dos veces por semana, por ejemplo, cada 3 o 4 días, siempre los mismos días de la semana, por ejemplo, los lunes y los jueves. Escoja dos días que le sean fáciles de recordar. En el envase encontrará usted etiquetas destinadas a refrescarle la memoria.

Saque la etiqueta del día de la semana en que inicia el tratamiento y péguela en el interior de la caja.

Cuando llegue el momento de cambiar el parche, despéguelo y dóblelo por la mitad, con el lado adhesivo en el interior. Deshágase del parche con cautela y asegúrese de desecharlo lejos del alcance de los niños, ya que todavía contiene algo de la medicación. Aplíquese un nuevo parche en una zona distinta de la piel.

**Información adicional útil**

- Si ha aplicado el parche de manera correcta no se verá afectado por el baño, la natación, la ducha o el ejercicio. Si el parche se le desprende, agítelo para quitarle el agua, séquese minuciosamente la piel y aplíquelo de nuevo de la manera habitual.
- Baños de sol: asegúrese siempre de cubrir el parche con alguna ropa.
- Uso de cama solar: cubra el parche o bien quíteselo y vuelva a aplicarlo después de tomar una ducha, una vez que la piel se le haya enfriado y esté seca.
- Natación: usted puede conservar el parche por debajo del traje de baño.
- No aplique nunca un parche sobre una zona sudada de la piel o justo después de un baño o una ducha caliente. Espere hasta que la piel esté completamente fría y seca.
- Si se le desprende un parche, puede aplicárselo de nuevo sobre una zona diferente de la nalga (asegúrese de escoger una zona limpia y seca de la piel, sin loción alguna). Si el parche no se adhiere por completo a su piel, utilice uno nuevo en una zona diferente de las nalgas. Sea cual sea el día de la semana en que esto suceda, vuelva a cambiar el parche los mismos días que había programado de antemano.
- El fármaco se encuentra en el parche en estado de gel y es incoloro. Esto no significa que el parche carezca de medicación.

**¿Durante cuanto tiempo se debe usar Estragest® TTS?**

Estragest® TTS se deberá usar sólo durante el tiempo que sea necesario.

En general, deberá usar Estragest® TTS durante varios meses o algo más. Esto le ayudará a controlar los síntomas y a prevenir la descalcificación ósea que tiene lugar después de la menopausia.

De forma periódica, deberá usted discutir con el médico los posibles riesgos y ventajas asociados con la terapia de restitución hormonal, así como la conveniencia de continuar el tratamiento.

Las mujeres sometidas a una terapia de restitución hormonal corren un mayor riesgo de aparición de coágulos sanguíneos, cáncer de mama, cáncer de útero (la matriz), enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular.

Las mujeres sometidas a estrógenos solos durante un largo periodo de tiempo corren un mayor riesgo de padecer un cáncer de ovario que las que no usan estrógenos. No se sabe cuál es el riesgo asociado al tratamiento con Estragest® TTS, que combina estrógenos y progestágenos.


Deberá usted discutir con el médico todo lo relativo a estos riesgos y a estas ventajas, teniendo en cuenta el estado de salud en que se encuentre.

**Si usa demasiado Estragest® TTS (sobredosis)**

Debido a la manera en que se administra Estragest® TTS, es poco probable que tenga lugar una sobredosis.

**Si se olvida de usar Estragest® TTS**

Si llegara a olvidar aplicarse un parche, aplíquese uno nuevo tan pronto como se acuerde. Sea cual sea el día de la semana en que esto suceda, vuelva a cambiar el parche el mismo día que había programado de antemano.

RA  


Novartis Argentina S.A.  
 Calle 1300  
 Ciudad de Buenos Aires  
 Argentina

Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Licio Jeroncio  
 MN 14840  
 Director Técnico

**Mientras usa Estragest® TTS**

Vaya al médico de manera regular y, al menos una vez por año, pase un reconocimiento general. Algunas mujeres necesitarán ir con mayor asiduidad. Debería discutir con el médico la necesidad de continuar la terapia.

El médico le examinará las mamas y la pelvis. Es importante que aprenda usted a examinarse los pechos y que lo haga de forma regular. Esto le ayudará a prevenir los efectos indeseados de la terapia de restitución hormonal. Consulte con el médico cualquier anomalía que sospeche.

Es posible que tenga hemorragias vaginales ocasionales o manche un poco (oligometrorragias) durante los primeros meses de tratamiento. Con el tiempo, la frecuencia y la cantidad de estas pérdidas sanguíneas suele disminuir hasta desaparecer por completo. Si tiene usted alguna hemorragia abundante o continúa sangrando o manchando por vía vaginal a los pocos meses de iniciado el tratamiento, dígaselo al médico para que reevalúe éste si es necesario.

Comuníquese al médico con antelación cualquier hospitalización o cirugía inesperadas. Si usted debe ser internada en un hospital de manera imprevista, indíquese al médico que la admita que está usando Estragest® TTS. El riesgo de desarrollar coágulos de sangre en sus vasos sanguíneos puede aumentar momentáneamente a causa de una operación, de traumatismos graves o bien por el hecho de permanecer en cama durante un largo periodo de tiempo. Usted no deberá iniciar de nuevo Estragest® TTS hasta que haya recuperado la movilidad.

Si no se siente bien mientras que está usando Estragest® TTS, comuníquese al médico o al farmacéutico lo antes posible. Pídale al médico que le aclaren cualquier duda que usted tenga.

**Posibles efectos secundarios**

Todos los medicamentos pueden dar lugar a efectos secundarios. A veces éstos son graves, pero la mayor parte de las veces no lo son.

**Comuníquese al médico de inmediato y quítese el parche si le sucede algo de lo siguiente:**

- síntomas y signos de una reacción alérgica: dificultad respiratoria súbita, opresión torácica, sarpullido general, hinchazón o picazón;
- signos de ictericia: coloración amarilla de los ojos o la piel;
- síntomas de la formación de coágulos sanguíneos en su cuerpo: dolores en las pantorrillas, en los muslos o en el tórax, dificultad respiratoria súbita, tos con expectoración sanguinolenta;
- síntomas de un ataque al corazón: dolor torácico, mareos, náuseas, dificultad respiratoria, pulso irregular;
- síntomas y signos de un accidente cerebrovascular: síncope, insensibilidad o debilidad de los brazos y las piernas, dolor de cabeza, mareos y confusión, trastornos de la vista, dificultad para tragar, lenguaje mal articulado y pérdida del lenguaje.

Los efectos secundarios enumerados aquí arriba son graves y requieren una atención médica urgente. Estos efectos secundarios son raros.

**Póngase en contacto con el médico si se percata de lo siguiente:**

- mamas sensibles, dolorosas o hinchadas;
- hemorragia vaginal abundante e irregular o bien oligometrorragias constantes (signos de hiperplasia del endometrio), cambios en el carácter de las menstruaciones, dolor pélvico, irritabilidad mensual o humor variable (signos del síndrome de tensión premenstrual);
- aumento de las varices;
- subida de la tensión arterial;

- picazón bajo el parche, enrojecimiento de la piel en el lugar donde estaba aplicado el parche;
- sarpullido, picazón, cambio de color de la piel;
- hinchazón de las piernas, los tobillos, los dedos o el abdomen, debida a la retención de líquido;
- dolor de piernas;
- cambios de peso;
- náuseas, meteorismo abdominal, retortijones abdominales;
- dolor de cabeza;
- mareos;
- percepción consciente de los latidos del corazón.

Ponga en conocimiento del médico cualquier otro efecto secundario que no haya sido mencionado en este prospecto.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 8 y 24 sistemas terapéuticos transdérmicos.

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C, lejos de la luz solar directa. No lo guarde en el refrigerador.

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.638

Elaborado en: NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein-Suiza

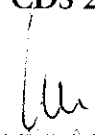
Acondicionado en: Av. Gral. Lemos 2809 - Villa de Mayo- Pdo. de Malvinas Argentinas - Pcia. de Buenos Aires

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC Buenos Aires.

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic-Químico, Farmacéutico

Ultima revisión: CDS 24/06/03.-

  
Novartis Argentina S.A.  
Elsa Orsini  
Química Farmacéutica  
Apodotecaria

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
MN 14840  
Director Técnico