



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

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

DISPOSICIÓN Nº

**6910**

**BUENOS AIRES, 27 AGO 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009121-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg; aprobada por Certificado Nº 51.877.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº

**6910**

Que a fojas 160 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg; aprobada por Certificado Nº 51.877 y Disposición Nº 7910/04, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 82 a 96, 108 a 122 y 134 a 148, para los prospectos y de fojas 97 a 107, 123 a 133 y 149 a 159, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7910/04 los prospectos autorizados por las fojas 82 a 96 y la información para el paciente autorizada por las fojas 97 a 107, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp.  
/

82



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

DISPOSICIÓN N°

6910

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° 51.877 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009121-14-5

DISPOSICIÓN N°

6910

Jfs

Rf.

✓

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6910** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.877 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7910/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009465-03-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4223/11 (Prospectos)	Prospectos de fs. 82 a 96, 108 a 122 y 134 a 148, corresponde desglosar de fs. 82 a 96. Información para el paciente de fs. 97 a 107, 123 a 133 y 149 a 159, corresponde desglosar de fs. 97 a 107.

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

Rp.  
/



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.877 en  
la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **27 AGO 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-009121-14-5

DISPOSICIÓN N°

**6910**

Jfs

Rp.  
/

81

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**ANGELIQ®**

**Drospirenona- Estradiol**

Comprimidos recubiertos

**VENTA BAJO RECETA**

**INDUSTRIA ALEMANA**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: drospirenona 2,0 mg, estradiol 1,0 mg (como hemihidrato de estradiol).

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón modificado, povidona 25000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetil celulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido hierro rojo E172 c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

Código ATC: G03FA17

**INDICACIONES**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas con más de un año de menopausia.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas.

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**FARMACODINAMIA**

Angeliq contiene 17β-estradiol, que es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano, y el progestágeno sintético drospirenona. La adición de drospirenona (DRSP) ayuda a proporcionar el control del sangrado y se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

• Efectos del estradiol

La pérdida de la función ovárica, acompañada de una disminución de la producción de los estrógenos y de la progesterona, conduce al síndrome de la menopausia que se caracteriza por síntomas vasomotores y orgánicos. La terapia de reemplazo hormonal está indicada para eliminar estas molestias.

De todos los estrógenos fisiológicos, el estradiol es el más potente con la más alta afinidad por el receptor de estrógenos. Se incluyen entre los órganos diana de los estrógenos en particular, al útero, al hipotálamo, la hipófisis, la vagina, las mamas y a los huesos (osteoclastos).

Ricardo Gutierrez 3652 (F.F.O.S.M.) C.U.R.  
Verónica Casero  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matricula Profesional N° 13.11

*[Handwritten signature and stamp]*



Otros efectos de los estrógenos son la reducción de la insulina y la concentración de glucosa en sangre, efectos vasoactivos locales mediados por receptores y efectos independientes de los receptores en el músculo liso vascular. Se han identificado receptores de estrógeno en el corazón y en las arterias coronarias.

La administración oral de estrógenos naturales es ventajosa en ciertos casos de hipercolesterolemia maximizando los efectos beneficiosos del metabolismo hepático sobre los lípidos.

Después de un año de tratamiento con Angeliq los cambios promedio en los niveles de colesterol-HDL fueron pequeños, con una ligera disminución del 1,6% (combinación con 2 mg de DRSP). Los niveles séricos de colesterol-LDL se redujeron en promedio un 14% (2 mg de DRSP) comparando con una disminución del 9% que se obtiene después de un año de tratamiento con 1 mg E2 sólo.

Las combinaciones con DRSP parecieron atenuar el aumento de los niveles de triglicéridos causados por el tratamiento con 1 mg de E2 solo. Después de un año de tratamiento con 1 mg de E2, los niveles de los triglicéridos de los pacientes fueron en promedio aproximadamente 18% mayores al valor inicial, en comparación con los aumentos medios del 5% (2 mg de DRSP) la combinación de 1 mg de E2 con DRSP.

El tratamiento con Angeliq durante dos años condujo a un incremento medio en la densidad mineral ósea en alrededor de un 3-5%, mientras que después del tratamiento con placebo se observó una disminución media de alrededor de 0,5%. En ambas pacientes, osteopénicas y no osteopénicas, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la densidad mineral ósea de la cadera entre el tratamiento activo y el placebo. También se observó un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuerpo entero en los grupos de tratamiento activo. El tratamiento a largo plazo con la terapia de reemplazo hormonal ha demostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas no osteoporósicas.

La TRH tiene también un efecto positivo en el colágeno de la piel y el grosor de la piel y puede retardar el proceso de arrugas en la piel.

La monoterapia con estrógenos ejerce un efecto estimulante dependiente de la dosis sobre la mitosis y sobre la proliferación del endometrio y por lo tanto aumenta la frecuencia de hiperplasia endometrial, y por lo tanto el riesgo de carcinoma endometrial. Con el fin de evitar la hiperplasia endometrial, es necesario una combinación con un progestágeno.

#### Efectos de la drospirenona (DRSP)

La drospirenona ejerce efectos farmacodinámicos muy similares a la progesterona natural.

*Actividad progestágena:* la drospirenona es un progestógeno enérgico con un efecto inhibitor central del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En las mujeres fértiles, la drospirenona ejerce un efecto anticonceptivo; la ovulación se inhibe cuando la drospirenona es administrada como monodroga. La dosis umbral de drospirenona para la inhibición de la ovulación es de 2 mg/día. La transformación completa de un endometrio estimulado estrogénicamente se produce después de una dosis de 4 o 6 mg/día durante 10 días (= 40 a 60 mg por ciclo).

Bayar S.A.  
Ricardo Galvez 3322 J. 1111  
Verónica Casaró  
Farmacéutica  
Col. Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 13



Angeliq es una terapia combinada continua de reemplazo hormonal que se administra con la intención de evitar el sangrado por privación asociado con una TRH cíclica o secuencial. Durante los primeros meses de tratamiento el sangrado y manchado son bastante frecuentes, pero disminuyen con el tiempo. Con Angeliq la tasa de amenorrea aumentó rápidamente al 81% ya en el ciclo 6, a 86% en el ciclo 12, y a 91% en el ciclo 24.

La DRSP del Angeliq contrarresta con eficacia el desarrollo de la hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos. Después de 12 meses de tratamiento con Angeliq se logró un endometrio atrófico inactivo en el 71 - 77% de las mujeres.

*Actividad anti-mineralocorticoide:* la DRSP tiene propiedades de antagonista competitivo de la aldosterona. Los efectos hipotensores sobre la presión arterial en mujeres hipertensas son más pronunciados con dosis más altas de DRSP. Las pacientes con presión arterial elevada que fueron tratadas con Angeliq durante 8 semanas experimentaron una disminución significativa de los valores de la presión sistólica/diastólica (obtenida en consultorio con esfigmomanómetro vs. basales -12/-9 mm Hg, vs. placebo -3/-4 mm Hg; monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 hs. vs. basales -5/-3 mm Hg, vs. placebo -3/-2 mm Hg). Los efectos son evidentes a las 2 semanas, con efectos máximos que se obtienen dentro de las 6 semanas desde el inicio de la terapia. Las mujeres normotensas no experimentaron cambios relevantes en la presión arterial.

En los estudios clínicos con Angeliq el peso corporal medio disminuyó 1,1 a 1,2 kg, mientras que experimentó un aumento de 0,5 kg en los pacientes tratados únicamente con estradiol. Las mujeres que recibieron durante un ensayo clínico drospirenona además de estradiol presentaron menor edema periférico que las tratadas solamente con estradiol.

En las mujeres con angina de pecho tratadas durante 6 semanas con Angeliq mejoraron la reserva de flujo coronario en adaptación al estrés (cambio relativo + 14% vs 15% del grupo placebo).

*Actividad antiandrogénica:* al igual que la progesterona natural, la drospirenona tiene propiedades antiandrogénicas.

*Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono:* la drospirenona no posee actividad glucocorticoide o antiglicocorticoide y no posee efecto alguno sobre la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. La tolerancia a la glucosa no se ve comprometida por el uso de Angeliq.

Otras propiedades:

Angeliq proporciona un efecto positivo sobre el bienestar y la calidad de vida. Los efectos beneficiosos (puntuación total) evaluados por el "Women's Health Questionnaire" fueron significativamente superiores a los obtenidos durante el tratamiento con estradiol solo. Este aumento se debió principalmente a la mejora de los síntomas somáticos, ansiedad / miedos y dificultades cognitivas.

Los estudios de observación y el Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos equinos conjugados (EEC) más acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción de la

Bayer S.A.  
Nación Suiza  
Versión de...  
Co-Constructora...  
Matrícula Profesional N.º...



morbilidad del cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas sometidas a una terapia de reemplazo hormonal. En el ensayo WHI de monoterapia en la CEE no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

- FARMACOCINÉTICA
- Estradiol

**Absorción:** el estradiol se absorbe en forma rápida y completa luego de la administración oral. Durante la absorción y el primer pasaje hepático, el estradiol experimenta una metabolización extensa, reduciendo así la biodisponibilidad absoluta de estrógeno después de la administración oral a aprox. un 5% de la dosis. Las concentraciones máximas de aprox. 16 a 22 pg/ml generalmente son alcanzadas de 2-8 horas después de la administración oral simple de Angeliq. La ingesta de alimento no influye sobre la biodisponibilidad de estradiol comparado con la toma del medicamento con el estómago vacío.

**Distribución:** luego de 24 hs. desde la administración oral de Angeliq sólo se observan cambios graduales de los niveles de estradiol en suero. Debido a la gran cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógeno circulantes, así como por la recirculación enterohepática existente, la vida media terminal del estradiol es una resultante que depende de todos estos procesos y que se encuentra en el rango de aprox. 13-20 horas luego de la administración oral.

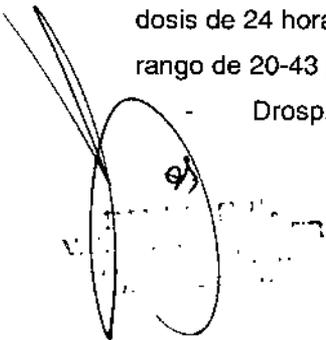
El estradiol está ligado en forma no específica a la albúmina sérica, y específicamente a la globulina fijadora de hormonas sexuales. Sólo alrededor de un 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre, un 40-45% está ligado a la SHBG. El volumen aparente de distribución del estradiol luego de la administración intravenosa simple es de aproximadamente 1 l/kg.

**Metabolismo:** el estradiol es metabolizado rápidamente y además de los sulfatos de estrona y estrona, se forma un gran número de otros metabolitos y conjugados. La estrona y el estriol son conocidos como metabolitos activos del estradiol pero sólo la estrona está presente en concentraciones significativas en plasma. La estrona alcanza niveles en suero alrededor de 6 veces superiores al estradiol. Los niveles séricos de los conjugados de estrona son aproximadamente 26 veces mayores que las concentraciones correspondientes de la estrona libre.

**Eliminación:** la depuración metabólica ha sido determinada en cerca de 30 ml/min/kg. Los metabolitos del estradiol son excretados a través de la orina y la bilis con una vida media de aproximadamente 1 día.

**Condiciones en estado de equilibrio:** luego de la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones de estradiol alcanzaron un estado de equilibrio a los 5 días aproximadamente. Los niveles de estradiol en suero se acumularon alrededor de 2 veces. Con un intervalo de dosis de 24 horas, los niveles séricos medios de estradiol en estado estable fluctuaron en el rango de 20-43 pg/ml.

- Drospirenona



Bayer S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3552 0010255101 001  
 Verónica Casaro  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica  
 Matrícula Profesional N° 14

*Absorción:* la drospirenona se absorbe en forma rápida y completa después de la administración oral.

Las concentraciones séricas máximas se alcanzan alrededor de una hora después de la administración de dosis simple y múltiple de Angeliq.

En la administración de dosis simple, los niveles séricos máximos son de aprox. 21,9 ng/ml y en la administración de dosis múltiple, los niveles séricos máximos son de aprox. 35,9 ng/ml.

La farmacocinética de la drospirenona es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,25 a 4 mg.

La biodisponibilidad absoluta es del 76 - 85%. La ingesta simultánea de alimentos no tiene influencia sobre la biodisponibilidad.

*Distribución:* luego de la administración oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por una vida media terminal de alrededor de 35 - 39 horas. La drospirenona está unida a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo un 3 - 5% de las concentraciones totales de la droga en suero está presente como esteroide libre. El volumen medio aparente de distribución de la drospirenona es de 3,7 - 4,2 l/kg.

*Metabolismo:* luego de la administración oral, la drospirenona experimenta una extensa metabolización. Los metabolitos principales en plasma son la forma ácida de drospirenona, generada por apertura de la cadena lactona y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formados por la reducción y posterior sulfatación. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4.

*Eliminación:* el índice de depuración metabólica de la drospirenona en suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg. La drospirenona se excreta sin cambios sólo en escasísima proporción. Los metabolitos de la drospirenona son excretados en las heces y la orina con una tasa de excreción de entre 1,2 a 1,4. La vida media de la excreción de metabolitos en la orina y las heces es de aproximadamente 40 horas.

*Condiciones en estado de equilibrio:* Luego de la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones máximas de drospirenona alcanzan un estado en equilibrio a los 10 días aproximadamente. Los niveles de drospirenona en suero se acumulan en un factor de entre 2 a 3 como consecuencia del índice de vida media terminal y del intervalo de dosis.

#### **DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA:**

Los datos no clínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. Se realizaron estudios de toxicidad animal para estimar el riesgo humano para la drospirenona y en algunos casos con drospirenona en combinación con etinilestradiol, pero no con 17 $\beta$ -estradiol. Cabe esperar que la combinación con 17 $\beta$ -estradiol produzca modulaciones de los efectos de la drospirenona similares desde el punto de vista cualitativo a las observadas en combinación con etinilestradiol. Por lo tanto no se espera información nueva relevante para la



evaluación de la seguridad en seres humanos procedente de nuevos estudios en animales con la combinación de DRSP y 17β-estradiol.

Durante los estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida no se observaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado en humanos.

**- DOSIFICACIÓN Y EMPLEO**

Modo de administración: oral.

Las mujeres que no han recibido una TRH o las que cambiaron de otro producto combinado continuo pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Aquellas que han cambiado de un régimen de TRH cíclico o combinado secuencial continuo, deberán completar el ciclo corriente de terapia antes de la iniciación de la terapia con Angeliq.

Se toma un comprimido por día. Cada blister contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

El tratamiento es continuo, es decir que se pasa al envase siguiente de inmediato, sin interrupción. Los comprimidos deben ser tomados enteros con algo de líquido sin importar la ingesta de alimentos. Los comprimidos deben ser tomados todos los días preferentemente a la misma hora.

En caso de olvidar una toma, se debe ingerir el comprimido cuanto antes. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si el olvido ha sido de varios comprimidos, puede producirse sangrado.

**CONTRAINDICACIONES**

La TRH no debe ser iniciada en presencia de alguna de las condiciones que se enumeran a continuación. De presentarse alguna de ellas se presenta durante la TRH, el producto debe ser suspendido de inmediato:

- sangrado vaginal no diagnosticado,
- embarazo y lactancia (véase "Embarazo y lactancia"),
- sospecha o certeza de cáncer de mama,
- sospecha o certeza de condiciones premalignas o tumores malignos estrogeno-dependientes,
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos),
- enfermedad hepática severa,
- presencia o antecedentes de nefropatía severa, en tanto que los valores de la función renal no hayan retornado a la normalidad,
- tromboembolismo arterial agudo (p. ej, infarto del miocardio, accidente cerebro-vascular),
- trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales alteraciones,
- hipertrigliceridemia severa,
- riesgo alto de trombosis venosa o arterial,
- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes.

*[Handwritten signature and stamp]*

*[Handwritten signature]*  
Verónica Casero  
Farmaceutica  
Co-Directora Técnica  
Matricula Profesional N° 1



coronaria en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total estudiada. Adicionalmente, 2 grandes estudios clínicos empleando EEC solos o asociados a AMP, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40% (resultado secundario). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal o a otras vías de administración de esta terapia.

- **Enfermedades de la vesícula biliar**

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

- **Demencia**

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon preparados conteniendo estrógenos equinos conjugados que sugiere que la terapia hormonal podría incrementar el riesgo de demencia cuando es iniciada en mujeres de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia, como ha sido observado en otros estudios. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de THR.

Tumores:

- **Cáncer de mama**

Estudios observacionales y clínicos han reportado un incremento en el riesgo de que se diagnostique cáncer de mama (CM) en mujeres que realizan terapia hormonal de reemplazo (TRH) durante varios años. Este hecho puede ser debido al diagnóstico temprano, al efecto promotor del crecimiento de tumores preexistentes o a la combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo global de que se diagnostique CM sobre la base de más de 50 estudios epidemiológicos es de 1 a 2, en la mayoría de los estudios.

El riesgo relativo se incrementa con la duración del tratamiento y podría ser inferior o posiblemente neutral con el empleo de estrógenos solos.

Dos grandes estudios clínicos, que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o asociados en forma combinada continua con acetato de medroxiprogesterona (AMP), evidenciaron un riesgo de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC 95%: 1,01-1,54) luego de 6 años de THR.

Se desconoce si este incremento en el riesgo debe ser extrapolado a otros preparados de terapia hormonal de reemplazo.

Incrementos similares en el diagnóstico de cáncer de mama son observados, por ejemplo, con el retraso natural de la menopausia, con la ingesta alcohólica y con la obesidad.

El exceso de riesgo desaparece luego de algunos años de suspendida la terapia.

La terapia de reemplazo hormonal aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, hecho que puede afectar adversamente la detección de un cáncer de mama en algunas mujeres.

- **Hiperplasia de endometrio**

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Los estudios sugieren que la adición

Bayer S.A.  
Gerardo G. Hernández (B) 1501  
Verónica C. Cárdeno  
Farmacéutica  
Co. Dirección Técnica  
Matrícula Profesional N° 13 111



apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento en el riesgo. La adición de drospirenona se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial que ocasionan los estrógenos.

▪ Tumores hepáticos

Durante el tratamiento con sustancias hormonales, tales como las que contienen los productos empleados en la THR, se han observado algunas veces tumores hepáticos benignos y más raramente aún malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

**Otras condiciones**

No se ha establecido una asociación general entre la THR y el desarrollo de la hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas con THR, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante la THR, debe considerarse la posibilidad de suspenderla.

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial. En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos hepáticos leves, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados, comprobando periódicamente la función hepática. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, debe suspenderse la THR.

Las mujeres con hipertrigliceridemia moderada deben ser controladas estrictamente durante la TRH, ya que se han reportado casos aislados de aumento significativo de los triglicéridos plasmáticos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la THR puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea generalmente necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen THR. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen THR deben ser observadas cuidadosamente.

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones de hiperestimulación estrogénicas durante la terapia, tal como hemorragia uterina anormal. La ocurrencia de sangrado frecuente o persistente durante la terapia es indicación de evaluación del estado endometrial.

Los miomas uterinos pueden incrementar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto sucediera, es aconsejable suspender la terapia.

Bayer S.A.  
Ricardo Gutierrez 3652 (B1119) HD. 2007  
Verónica Córdova  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 12



Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Deberá ser necesario controlar muy estrechamente (incluyendo la realización de controles periódicos de los niveles de prolactina) a la paciente que sufra de un prolactinoma.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deberán evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta durante la toma de TRH.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Las mujeres que las padezcan y reciban tratamiento con TRH deben ser estrechamente vigiladas: Epilepsia, Enfermedad benigna de las mamas, Asma, Migraña, Porfiria, Otoesclerosis, Lupus eritematoso sistémico, Corea menor.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

### **Examen y consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, teniendo en cuenta las "Contraindicaciones" y las "Advertencias" señaladas aquí y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

## **INTERACCIONES**

### **Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq**

Un aumento de la depuración de las hormonas sexuales debido a inducción de las enzimas hepáticas puede causar concentraciones plasmáticas más bajas de estrógeno o progestina o ambos, lo que puede reducir la eficacia clínica del fármaco, y eventualmente ocasionar sangrado irregular. La inducción enzimática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

*Sustancias que aumentan la depuración de las TRH (disminución de la eficacia de las TRH por la inducción de enzimas), p.ej.:*

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

*Sustancias con efectos variables en la depuración de las TRH, p.ej.:*

Cuando se administran concomitantes con TRH, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir

Bayer S.A.  
 Picardo Gutierrez 3850  
 Verónica Casare  
 Farmaceutica  
 Co. Distribuidora  
 Matricula Profesional 131



las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o ambos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

#### *Sustancias que disminuyen la depuración de las TRH (inhibidores enzimáticos)*

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4, como los antimicóticos azoles (p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina o estrógeno o ambos.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / estradiol (1.5 mg/día), la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, durante 10 días aumento el ABC (0-24 h) de drospirenona 2.30 veces (IC del 90%: 2.08, 2.54). No se observó ningún cambio para estradiol, aunque el ABC (0-24h) de su metabolito menos potente, estrona, aumentó 1.39 veces (IC del 90%: 1.27, 1.52).

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.

#### **Interacción de Angeliq con otros medicamentos**

In vitro, la drospirenona es capaz de inhibir de manera débil a moderada las enzimas CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450.

Sobre la base de estudios de interacción in vivo en voluntarias que usaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos, mediado por el citocromo P 450.

Interacción farmacodinámica con los agentes antihipertensivos y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs): las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y con agentes antihipertensivos como p.ej. inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida pueden presentar una reducción adicional de la presión arterial.

Es improbable que el empleo combinado de Angeliq con AINEs o agentes antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos 3 tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

#### **Interacción con pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides sexuales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej. la globulina fijadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. La tolerancia a la glucosa no se vio afectada por el uso de Angeliq.

**Empleo en pediatría:** Angeliq no está indicado para su uso en niñas ni en adolescentes.

Bayer S.A.  
Ricarda Gutierrez 3677 (B) - ENB  
Verónica Casero  
Farmacología  
Co-ordinadora Técnica  
Matrícula Profesional N° 15



**Empleo en geriatría:** no hay datos que sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes ancianas. En las mujeres de 65 años o más ver sección de "Advertencias y precauciones especiales para su empleo".

**Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:** en las mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, drospirenona es bien tolerada (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Angeliq está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

**Empleo en pacientes con insuficiencia renal:** en las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada, se observó un ligero aumento de la exposición a la drospirenona, pero se considera sin relevancia clínica (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Angeliq está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal severa (ver "Contraindicaciones").

**Empleo en el embarazo o lactancia:** Angeliq no debe ser usado durante el embarazo ni durante la lactancia (ver: "Contraindicaciones"). Si el embarazo se produce durante el tratamiento, la terapia deberá ser discontinuada de inmediato.

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la toma de Angeliq. Los estudios en animales han evidenciado eventos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver: "Datos de seguridad preclínica"). No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha no revelan efectos teratogénicos en el caso de exposición inadvertida a las combinaciones de estrógenos con otros progestágenos.

Pequeñas cantidades de drospirenona son excretadas a través de la leche humana.

**Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas:** no se han observado efectos.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios serios que se asocian al uso de la terapia de reemplazo hormonal también se mencionan en "Advertencias y Precauciones especiales de empleo". Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con Angeliq son el dolor mamario, sangrado del tracto genital femenino, dolores gastrointestinales y abdominales. Dichas reacciones adversas ocurren en un porcentaje  $\geq 6\%$  de las usuarias.

Las irregularidades en el sangrado normalmente desaparecen con el tratamiento continuado (Ver "Propiedades farmacodinámicas"). La frecuencia del sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Reacciones adversas serias son eventos de tromboembolismo arterial y venoso; así como también cáncer de mama.

## Tabla con reacciones adversas

*[Handwritten signature and stamp]*

Bayer S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (81005TH) M.B.  
Verónica Casaro  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 13.223

0910



La frecuencia de los efectos adversos reportados en los estudios clínicos con Angeliq son resumidos en la tabla que se encuentra a continuación.

En la siguiente tabla las reacciones adversas de Angeliq (1 mg de Estradiol) fueron registradas en 13 estudios clínicos en fase II y fase III (1mg de E2/ 0.5mg DRSP; 1mg E2/1 mg DRSP; 1mg E2/ 2mg DRSP; 1mg E2/ 3mg DRSP; N= 2842= 100%).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de acuerdo a su seriedad.

Las frecuencias son definidas como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ).

**Tabla: Angeliq (1mg de E2/ 0.5mg DRSP; 1mg E2/1 mg DRSP; 1mg E2/ 2mg DRSP; 1mg E2/ 3mg DRSP)**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Trastornos psiquiátricos		Labilidad emocional	

Trastornos del Sistema Nervioso		Migraña	
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos* venosos y arteriales
Trastornos gastrointestinales		Dolores gastrointestinales y abdominales	
Trastornos en el Sistema Reproductivo y mamas	Dolor de mamas*** y sangrado en el tracto genital femenino	Pólipo cervical	Cáncer de mama**

Las reacciones adversas en estudios clínicos fueron definidas utilizando el diccionario MedDRA (la versión 13.0). Diferentes términos MedDRA que representan el mismo fenómeno médico, han sido agrupados juntos como reacciones adversas simples para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

\* La evidencia de la relación y la frecuencia estimada derivan de estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT).

"Eventos tromboembólicos venosos y arteriales" resumidos por las Agrupaciones de rotulado médico:

Oclusión venosa periférica, trombosis y embolismo/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolismo e infarto/ infarto de miocardio/ infarto cerebral y accidente cerebro vascular no especificado como hemorragia.

\*\* Evidencia de la relación derivada de la experiencia posmarketing y de la estimación de frecuencia derivada de estudios clínicos con Angeliq.

*[Handwritten signature and stamp]*

Bayer S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3652 (RISCAFREDI)  
 Verónica Casaro  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica  
 Matrícula Profesional N° 11

\*\*\* Incluye molestia en las mamas.

6910



Eventos tromboembólicos venosos y arteriales, cáncer de mama y migraña (Ver: "Contraindicaciones" y " Advertencias y precauciones de uso")

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas con baja frecuencia o con inicio retrasado de síntomas, se considera que están relacionadas al grupo de productos de terapia de reemplazo hormonal combinada continua, las cuales se detallan a continuación:

#### Tumores

- Tumores hepáticos (Benignos o malignos).

Esteroides sexuales tienen influencia en condiciones malignas o pre malignas (esto constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)

#### Otras condiciones

- Enfermedad en la vesícula (Los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis).
- Demencia (hay evidencia limitada obtenida de estudios clínicos con preparaciones que contienen estrógenos equinos conjugados, que el tratamiento hormonal puede incrementar el riesgo de una probable demencia si es iniciado en mujeres de 65 años o mayores. Se ha observado en otros estudios, que el riesgo puede ser disminuido si el tratamiento es iniciado en la menopausia temprana. Se desconoce si estas conclusiones también se extienden a otros productos de TRH).
- Cáncer endometrial (Estudios han sugerido que la apropiada adición de progestágenos elimina el aumento del riesgo resultante del uso de estrógenos sin oposición).
- Hipertensión (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada).
- Trastornos de la función hepática.
- Hipertriglicemia (El uso de TRH incrementa el riesgo de pancreatitis).
- Modificaciones en la tolerancia a la glucosa o efectos sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Aumento de tamaño de fibromas uterinos.
- Reactivación de la endometriosis.
- Prolactinoma (Riesgo o agravamiento de la hiperprolactinemia o inducción del crecimiento del tumor).
- Cloasma.
- Ictericia y/ o prurito relacionado a la colestasis.
- Presencia o deterioro de las condiciones para las cuales el uso de TRH no es concluyente: epilepsia, enfermedad mamaria benigna, asma, porfiria, lupus sistémico eritematoso, otoesclerosis, corea menor.

Bayer S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1115TPO) MT  
Verónica Casaró  
Farmacéutica  
Co-Directora Ejecutiva  
Matrícula Profesional Nº 15

- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema.
- Hipersensibilidad (Incluyendo síntomas como rash y urticaria).

#### - SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios sobre toxicidad aguda indican que no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda ni siquiera en caso de ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica. En los estudios clínicos se toleraron bien hasta 100 mg de drospirenona y preparados estrógeno / progestágeno con 4 mg de estradiol. La sobredosis puede ocasionar náuseas y vómitos, y hemorragia por supresión en algunas mujeres. No existen antidotos específicos y por lo tanto el tratamiento debe ser sintomático.

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.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

#### - PRESENTACIÓN

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania. Elaborado en Bayer Weimar GmbH und Co.KG – Weimar, Alemania

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

Versión: Var.4077, CCDS 10

Fecha de la última revisión:

Bayer S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - 1605 EPN  
Verónica Casaro  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional: N° 13

6910



**Información para el paciente**  
**ANGELIQ®**

**Drospirenona- Estradiol**

Comprimidos recubiertos

**Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.**

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

Si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto o si sufre alguno de los eventos adversos de forma severa, informe a su médico o farmacéutico.

**En este prospecto**

1. ¿Qué es Angeliq y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Angeliq
3. ¿Cómo tomar Angeliq?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Angeliq
6. Información adicional
7. Información exclusiva para los profesionales de la salud

Angeliq 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP, comprimido recubierto

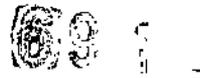
**1. ¿QUÉ ES ANGELIQ Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Angeliq es un comprimido recubierto para la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

**Angeliq (1 mg de E2/ 2 mg de DRSP)** proporciona la terapia de reemplazo hormonal para el tratamiento de los síntomas climatéricos en mujeres post-menopáusicas, tales como sofocos y accesos de sudoración, trastornos del sueño, humor deprimido, nerviosismo y signos de involución de la vejiga y los órganos genitales. También se emplea para el tratamiento de los síntomas debidos a una gran disminución de la actividad de los órganos sexuales (hipogonadismo), después de la extirpación de los ovarios o cuando los ovarios no funcionan (insuficiencia ovárica primaria). Angeliq es adecuado para mujeres que todavía tienen el útero (útero intacto).

Algunas mujeres tienen más probabilidad que otras de presentar osteoporosis en etapas posteriores de la vida, dependiendo de su historia clínica y estilo de vida. Si es

Bayer S.A.  
Ricardo G. López 2652 ch. LINDOY  
Verónica Casero  
Farmacéutica  
Coordinadora Técnica  
Matrícula Profesional N° 11.110



apropiado, se le puede prescribir Angeliq para prevenir la osteoporosis. Su médico podrá aconsejarle en más detalle.

## 2. ANTES DE TOMAR ANGELIQ

Si usted todavía tiene la capacidad para quedar embarazada, es poco probable que Angeliq altere esto. De otra forma, si su médico ya le ha dicho que usted no necesita usar ningún anticonceptivo, no tiene que hacerlo mientras toma Angeliq.

### **No tome Angeliq**

No tome Angeliq si tiene, o ha tenido, cualquiera de las condiciones siguientes. Si usted tiene cualquiera de ellas, informe a su médico, el que podrá aconsejarle en más detalle.

- Si tiene sangrado vaginal no especificado.
- Si tiene o se sospecha que padece cáncer de mama.
- Si tiene o se sospecha que padece otros tumores malignos influenciados por hormonas sexuales.
- Si tiene o ha tenido tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Si tiene una enfermedad hepática severa.
- Si tiene o ha tenido una enfermedad renal severa y los valores de laboratorio de función renal todavía no han vuelto a la normalidad.
- Si ha tenido recientemente un infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular.
- Si tiene o ha tenido trombosis (la formación de un coágulo de sangre) en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si tiene un alto riesgo de trombosis (coágulo de sangre) arterial o venosa.
- Si tiene niveles extremadamente altos de triglicéridos (tipo especial de los lípidos) en sangre.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si usted es alérgica a cualquiera de los componentes de Angeliq (ver **Contenido de Angeliq**).

Si cualquiera de estas enfermedades se presenta por primera vez mientras está usando Angeliq, interrumpa la toma inmediatamente y consulte a su médico.

### **Tenga especial cuidado con Angeliq**

#### **Antes de empezar a usar Angeliq**



Bayor S.A.  
Ricardo Gutierrez Soto (Médico) g  
Verónica Cuervo  
Farmacéutica  
Co. Dirección Técnica  
Matrícula Profesional N° 13



Su médico le explicará los beneficios y riesgos de Angeliq. Su médico le controlará, p. ej., si usted tiene un riesgo alto de padecer trombosis, debido a una combinación de factores de riesgo o quizás un fuerte factor de riesgo. En caso de una combinación de factores, el riesgo puede ser mayor que la simple suma de dos riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le prescribirá la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH).

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), dos hormonas utilizadas para la TRH, sugieren que el riesgo de padecer un ataque al corazón (infarto de miocardio) puede estar ligeramente aumentado en el primer año de empleo. Este riesgo no se observó en un estudio clínico grande con EEC solos. En dos estudios clínicos grandes con estas hormonas, el riesgo de accidente cerebrovascular estaba aumentado en un 30-40%.

**Aunque tales datos no están disponibles para Angeliq, éste no debe utilizarse para impedir la enfermedad cardíaca y/o el accidente cerebrovascular.**

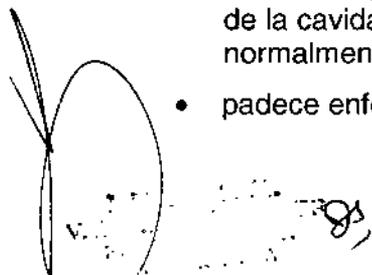
Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un adenoma del lóbulo anterior de la glándula hipófisis.

Si la TRH se usa en presencia de cualquiera de las situaciones expuestas a continuación, deberá ser mantenida en estrecha observación. Su médico puede explicarle esto. Por tanto, si cualquiera de ellas le afecta, informe a su médico antes de empezar a usar Angeliq si

- tiene un riesgo aumentado de trombosis (la formación de un coágulo de sangre) en las venas.

El riesgo aumenta con la edad y también puede ser mayor:

- si usted o algún familiar directo ha tenido trombosis en los vasos sanguíneos de las piernas o de los pulmones;
- si tiene exceso de peso;
- si tiene venas varicosas.
- Si usted ya está tomando Angeliq, comuníquese a su médico con la debida anticipación cualquier hospitalización o cirugía previstas. Esto se debe a que el riesgo de presentar trombosis venosa profunda puede estar temporalmente aumentado como resultado de cirugía, lesiones serias o inmovilización.
- usted padece una enfermedad renal leve a moderada y está en tratamiento farmacológico (fármacos ahorradores de potasio). En este caso comuníquese a su médico qué tipo de fármacos está tomando. Él podrá aconsejarle en más detalle.
- tiene miomas uterinos;
- usted tiene, o ha tenido, endometriosis (la presencia de tejido de recubrimiento de la cavidad uterina en lugares del cuerpo en los que no se encuentra normalmente);
- padece enfermedad del hígado o de la vesícula biliar;



Bayer S.A.  
 Ricardo Gutiérrez S.S. (PRENDA) M...  
 Verónica Casero  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica  
 Matrícula Profesional N° 1...



- ha tenido ictericia durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales;
- padece diabetes;
- tiene niveles sanguíneos elevados de triglicéridos (un tipo especial de lípidos en la sangre);
- tiene la presión arterial alta;
- tiene o ha tenido cloasma (manchas amarillo-parduzcas en la piel); si fuera así, evite la exposición excesiva al sol o a la radiación ultravioleta.
- padece epilepsia;
- tiene mamas dolorosas o nodulares (enfermedad benigna de las mamas);
- padece asma;
- padece migraña;
- tiene una enfermedad hereditaria llamada porfiria;
- padece sordera hereditaria (otosclerosis);
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad inflamatoria crónica);
- tiene, o ha tenido, corea menor (enfermedad con movimientos anormales);
- padece angioedema hereditario (episodios de hinchazón en partes del cuerpo, tales como manos, pies, cara, vías respiratorias, que son ocasionados por un defecto en el gen que controla una proteína de la sangre llamada inhibidor de C1). La hormona estradiol presente en Angeliq puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario.
- tiene 65 años de edad o más al iniciar la TRH. La razón es que existe evidencia limitada a partir de estudios clínicos que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de una pérdida significativa de habilidades intelectuales tales como la capacidad de memoria (demencia).

### TRH y cáncer

- Cáncer endometrial

El riesgo de cáncer de la capa de revestimiento interno del útero (cáncer endometrial) aumenta cuando los estrógenos se emplean solos durante periodos prolongados.

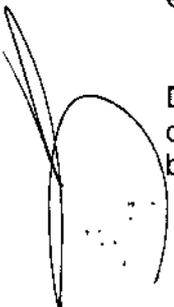
- Cáncer de mama

En algunos estudios se ha diagnosticado cáncer de mama algo más frecuentemente en mujeres que emplean terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante varios años. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento. Puede ser menor o posiblemente neutro con preparados que sólo contienen estrógenos. Si la mujer suspende la TRH, este riesgo aumentado desaparece en unos pocos años.

La TRH puede cambiar el aspecto de la imagen tomada en mamografía (aumenta la densidad de las imágenes mamográficas). Esto puede dificultar la detección mamográfica de cáncer de mama en algunos casos. Por lo tanto, su médico puede elegir emplear otros métodos de detección de cáncer de mama.

- Tumor hepático

Durante o después del tratamiento con sustancias hormonales, tales como las contenidas en Angeliq, se han presentado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos y más raramente aún, tumores hepáticos malignos. En casos aislados, la



hemorragia de estos tumores en la cavidad abdominal puede representar un riesgo para la vida.



### **Motivos para interrumpir inmediatamente Angeliq**

Usted debe suspender inmediatamente el tratamiento y consultar a su médico si se presenta alguna de las situaciones mencionadas a continuación:

- un primer ataque de migraña (típicamente un dolor de cabeza pulsátil y náusea, precedido por trastornos visuales);
- empeoramiento de una migraña preexistente, cualquier dolor de cabeza inusualmente frecuente severo;
- trastornos súbitos de la visión o de la audición;
- inflamación de las venas (flebitis).

Si se presenta un coágulo de sangre mientras está tomando Angeliq o si sospecha que esto ha ocurrido, debe suspender inmediatamente el tratamiento y contactar a su médico. Los signos de alarma que se deben observar son:

- tos con expectoración de sangre;
- dolor inusual o inflamación de brazos o piernas;
- dificultad súbita para respirar;
- desmayo.

También se debe suspender inmediatamente Angeliq si queda embarazada o si desarrolla ictericia.

*Si se presenta sangrado después de un intervalo prolongado de amenorrea, consulte a su médico, pues esto puede requerir ser investigado.*

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### **Niñas y adolescentes**

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

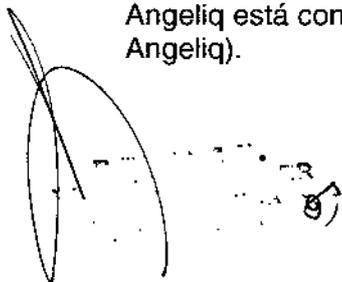
#### **Pacientes geriátricas**

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada.

Informe a su médico si tiene 65 años o más (ver **Tenga especial cuidado con Angeliq**)

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, la DRSP es bien tolerada. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática severa (ver No tome Angeliq).



Bayer S.A.  
Ricardo Sutiler 1632 (11) 5512 11  
Verónica Escudé  
Farmacéutica  
Co-Directora General  
Matrícula Profesional N° 12

## Pacientes con insuficiencia renal

En las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada se ha observado un ligero aumento de la exposición a DRSP, pero no se espera que sea clínicamente relevante. Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal severa (ver **No tome Angeliq**).

## Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden influir en los niveles sanguíneos de Angeliq, pueden impedir que la TRH actúe adecuadamente y, eventualmente, ocasionar sangrado irregular.

Estos medicamentos incluyen:

- los productos empleados para el tratamiento de
  - la epilepsia (p. ej. primidona, fenitoína, barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato)
  - tuberculosis (p. ej., rifampicina)
  - infecciones por VIH y virus de la hepatitis C (llamados inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos),
  - infecciones micóticas (griseofulvina; antimicóticos azoles, p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol, ketoconazol)
  - infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej., claritromicina, eritromicina)
  - ciertas enfermedades cardíacas, presión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio, p. ej., verapamilo, diltiazem)
  - artritis, artrosis (etoricoxib)
- La hierba medicinal de San Juan
- El jugo de pomelo

Si tiene la presión arterial elevada, Angeliq puede disminuir su presión arterial. En caso de que tome algún medicamento antihipertensivo, informe a su médico, el que le aconsejará.

Comunique siempre al médico que le prescribe TRH los medicamentos que está usando. Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico dispensador) que usted usa Angeliq.

Si usted tiene duda sobre cualquier medicamento que esté tomando, consulte con su médico.

El consumo excesivo de alcohol durante el uso de TRH tiene influencia sobre el tratamiento. Su médico le informará.

El empleo de TRH puede afectar los resultados de determinadas pruebas de laboratorio. Informe siempre a su médico o al personal del laboratorio que usted está utilizando terapia de reemplazo hormonal.

## Embarazo

Angeliq no debe tomarse por mujeres embarazadas

## Lactancia

Angeliq no debe tomarse por mujeres lactando

Bayer S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3121 6111 1111  
 Veónica C. S.A.  
 Fábrica de  
 Confección de  
 Matrón. Maternidad N. 101



Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden eliminar en la leche humana.  
La TRH no está indicada durante la lactancia.

### Conducción o uso de máquinas

No se conocen efectos o restricciones en la toma de Angeliq y la conducción de vehículos o utilización de máquinas.

### 3. ¿CÓMO TOMAR ANGELIQ?

Lo siguiente se aplica a Angeliq a menos que se prescriba de otro modo por su médico. ¡Observe estas instrucciones de uso, de lo contrario no se beneficiará plenamente de Angeliq!

- ¿Cómo y cuándo se debe tomar Angeliq?

Cada envase blíster es para 28 días de tratamiento. Tiene que tomar un comprimido diario.

Si está utilizando TRH por primera vez o si usted cambia desde un producto de TRH combinada continua (cada uno de los comprimidos contiene los mismos principios activos), puede empezar a tomar los comprimidos de Angeliq en cualquier momento.

Si usted cambia desde un tratamiento de TRH combinada secuencial (los comprimidos difieren en sus principios activos, lo que es visible con colores diferentes), debe completar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

Es indiferente la hora del día en la que toma el comprimido, pero una vez que haya seleccionado una hora concreta, debe mantenerla todos los días. El comprimido debe tragarse entero, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

- ¿Cuánto tiempo se debe tomar o utilizar Angeliq?

Cuando haya terminado un envase, comience el próximo envase el día siguiente. No deje ninguna pausa entre envases. La toma de comprimidos debe ser continua. Su médico le aconsejará con respecto a la duración del tratamiento.

### Si toma más Angeliq del que debiera

No se han notificado eventos adversos por sobredosis. La sobredosis puede ocasionar náusea y vómito y sangrado irregular. No es necesario tratamiento específico, pero debe consultar a su médico si está preocupada.

### Si olvidó tomar Angeliq

Si han transcurrido menos de 24 horas de retraso, tome el comprimido lo antes posible. Tome el próximo a la hora habitual.

Pero si han transcurrido más de 24 horas de retraso, deje el comprimido olvidado en el envase blíster. Continúe tomando los comprimidos restantes a la hora habitual todos los días.

Baye S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3952 (CALLE 140) 11  
Verónica Casero  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional N° 13 11



### Si deja de tomar Angeliq

Si no toma Angeliq durante varios días, puede tener sangrado irregular.

### Si su patrón de sangrado parece diferente

Angeliq se ha fabricado para proporcionarle terapia de reemplazo hormonal sin sangrado cíclico.

Sin embargo, usted puede tener algún sangrado durante los primeros meses de tratamiento. Puede ocurrir en cualquier momento, pero es poco probable que sea abundante. Los episodios de sangrado serán, eventualmente, menores y, finalmente, desaparecerán.

Si un sangrado importante continúa o si en cualquier momento el sangrado o manchado es inaceptable para usted, consulte a su médico si debiera interrumpir el tratamiento o cambiar a un tratamiento secuencial.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

## 4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Angeliq puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

- Resumen de posibles eventos adversos

Los efectos adversos serios asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal, así como los síntomas relacionados, se describen en **Tenga especial cuidado con Angeliq**.

*Por favor, lea estas subsecciones cuidadosamente y consulte a su médico de inmediato cuando sea necesario.*

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado vaginal (sangrado del tracto genital femenino) y dolores abdominales.

Durante los primeros meses de tratamiento puede experimentar algún sangrado vaginal en momentos inesperados (sangrado intracíclico y manchado). Estos síntomas son normalmente pasajeros y por lo general desaparecen con la continuación del tratamiento. Si no fuera así, consulte a su médico.

Las reacciones adversas serias son coágulos de sangre, así como cáncer de mama.

Los siguientes eventos adversos de Angeliq se basan en informes de ensayos clínicos:

Bayer S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 9915100  
Verónica Casero  
Farmacéutica  
C/ C. Victoria 1234  
Matrícula Profesional No. 131

372



**Angeliq (1 mg de E2/ 2 mg de DRSP)**

**Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar mas de 1 usuaria de cada 100)**

- dolor mamario\*\*\*
- sangrado vaginal (sangrado del tracto genital femenino)

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 usuarias de cada 100)**

- labilidad emocional
- dolor de cabeza
- dolor abdominal
- pólipos cervical

**Efectos adversos poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 usuarias de cada 1,000)**

- eventos tromboembólicos arteriales y venosos\*
- cáncer de mama\*\*

\*Evidencia de relación y frecuencia estimada deducida de los estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT). En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen los siguientes grupos de entidades médicas: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

\*\* Evidencia de relación deducida de la experiencia post-comercialización; estimación de la frecuencia deducida de los ensayos clínicos con Angeliq.

\*\*\* Incluyendo molestias en las mamas

**Descripción de los eventos adversos seleccionados**

Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación (ver también la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo):

**Tumores**

- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Tumores malignos y condiciones premalignas influenciados por esteroides sexuales (si tal condición se conoce, ésta constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)

**Otras afecciones**

- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.)

*[Handwritten signature and stamp]*

Bayer S.A.  
Avenida Guatemalteca No. 10, 5to. piso  
Verónica, Colima  
Farmaceutica  
Colimense S de RL de CV  
Matricula Profesional No. 13,111

6910



- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)
- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravación de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

Si piensa que tiene un efecto adverso debido a Angeliq, incluso si no se ha incluido en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Informe también a su médico si presenta alguno de los síntomas que se exponen en "¿Qué precauciones se deben tomar?" y/o "Motivos para interrumpir inmediatamente Angeliq".

#### 5. CONSERVACIÓN DE ANGELIQ

Conservar entre 15°C 30°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.  
No utilice Angeliq después de la fecha de caducidad

#### 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

##### Contenido de Angeliq

Angeliq 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP: Cada comprimido recubierto de color rojo intermedio contiene: estradiol (E2) 1 mg (como hemihidrato de estradiol), drospirenona (DRSP) 2 mg

Angeliq también contiene los siguientes componentes inactivos: Lactosa monohidrato; almidón de maíz; almidón de maíz pregelatinizado; polividona; estearato de magnesio; hipromelosa; macrogol 6000; talco; dióxido de titanio; óxido férrico amarillo y/o rojo.

##### Aspecto de Angeliq y contenido del envase

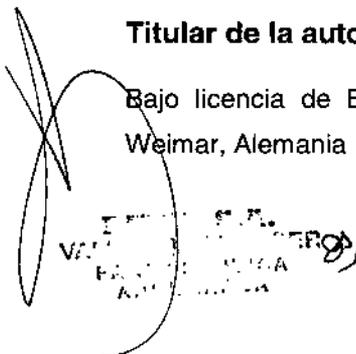
Angeliq se presenta como envase calendario (tira blíster) que contiene 28 comprimidos.

Los envases calendario contienen 28 comprimidos o 3 x 28 comprimidos.

##### Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania. Elaborado en Bayer Weimar GmbH und Co.KG – Weimar, Alemania

Bayer S.A.  
Calle de Guzmán 3002 (CALLE 500) MUNDO  
Verónica Casaro  
Farmacéutica  
Co-Dirigida Técnica  
Matrícula Profesional N° 13.119



6910



Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está  
en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde  
0800-333-1234

Bayer S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 (Buenos Aires)  
Verónica Cesato  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica  
Matrícula Profesional Nº 13.111