



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0334**

BUENOS AIRES, **18** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009934-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GADOFEM / DROSPIRENONA – ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2 mg – ESTRADIOL 1 mg, aprobada por Certificado Nº 53.161.

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.

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.

U,

U

U



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0334

Que a fojas 106 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 GADOFEM / DROSPIRENONA - ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2 mg - ESTRADIOL 1 mg, aprobada por Certificado Nº 53.161 y Disposición Nº 4764/06, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 103.

5) ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4764/06 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 61, 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

9

03



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 03341

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.161 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 y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009934-11-9

DISPOSICION N°

js

03341

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

91

①



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0334** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.161 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GADOFEM / DROSPIRENONA - ESTRADIOL (COMO HEMIHDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2 mg - ESTRADIOL 1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4764/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000388-06-2.-

J

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6627/06.-	Prospectos de fs. 41 a 103, corresponde desglosar de fs. 41 a 61.-

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

2



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

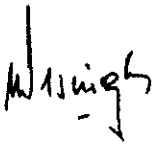
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.161 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **18 ENE 2012**, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-009934-11-9

DISPOSICIÓN N°

0334

js

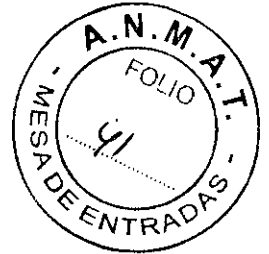

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Proyecto de prospecto interior de envase

0334



GADOFEM®

Drospirenona 2mg/ Estradiol 1mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona	2,000 mg
Estradiol (como estradiol hemihidrato)	1,000 mg
Excipientes:	
Lauril sulfato de sodio	1,600 mg
Croscarmelosa sódica.....	3,200 mg
Povidona.....	3,200 mg
Lactosa monohidrato.....	47,967 mg
Almidón de maíz	20,400 mg
Anhídrido silícico coloidal.....	0,200 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	0,400 mg
Opadry YS-1 7003 Blanco.....	1,968 mg
Oxido de hierro rojo.....	0,032 mg
Opadry FX 60 W17689 Silver	2,000 mg

ACCION TERAPEUTICA

Tratamiento de reemplazo hormonal de los síntomas climatéricos en las mujeres posmenopáusicas.

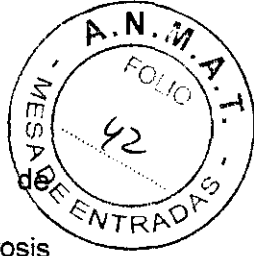
9/

9

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

0334



INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas con más de un año de menopausia que presenten síntomas de deficiencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo incrementado de fracturas por osteoporosis. La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es acotada.

ACCION FARMACOLOGICA

El tratamiento de reemplazo con estrógenos, es uno de los agentes terapéuticos más efectivos para prevenir la osteoporosis en mujeres y ha demostrado reducir la reabsorción ósea y retrasar o detener la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. El mecanismo de acción del estrógeno es similar al de otros agentes antiresortivos: actúa disminuyendo la resorción y llenando el espacio de remodelación; un incremento entre 5 y 10% de la densidad mineral ósea es posible.

Farmacocinética

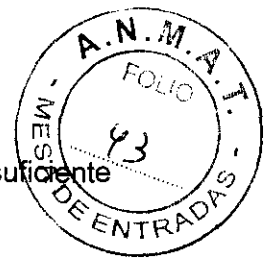
Como todas las hormonas esteroides, el estradiol se difunde libremente hacia las células blanco donde se combina con macromoléculas específicas (receptores). El complejo receptor-estradiol interactúa con el DNA para alterar la actividad transcripcional. Esto da como resultado un incremento o decremento en la síntesis de proteínas y en cambios en las funciones celulares. El estradiol se secreta en diferentes niveles durante el ciclo menstrual. El endometrio es altamente sensible al estradiol que es el que regula la proliferación del endometrio durante la fase folicular del ciclo y en combinación con la progesterona induce cambios secretorios durante la fase luteínica. Cerca de la menopausia, la secreción de estradiol es irregular hasta que eventualmente cesa por completo. La ausencia de estradiol se asocia con síntomas menopáusicos como inestabilidad vasomotora, alteraciones del sueño, estado de ánimo depresivo, síntomas de atrofia vulvovaginal y urogenital, así como un incremento de pérdida ósea. Además, existe evidencia creciente que habla de un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la ausencia de estrógeno.

El estradiol se absorbe desde el tracto gastrointestinal y se metaboliza por la mucosa intestinal y

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9857

0737



el hígado durante el primer paso hepático. La liberación transdérmica de estradiol es suficiente para causar un efecto sistémico.

El estradiol se distribuye en los tejidos corporales y se combina con la albúmina (~ 60-65%) y la globulina sérica (~ 35-45%). Las fracciones restantes de unión a proteínas permanecen iguales después de la liberación transdérmica de estradiol. El estradiol se elimina rápidamente de la circulación sistémica. La vida media de eliminación es ~ una hora después de la administración intravenosa. El estradiol se metaboliza principalmente en estrona y sus conjugados, los cuales son farmacológicamente menos activos.

El estradiol, se metaboliza y excreta en la orina como glucurónidos y sulfatos. La piel metaboliza el estradiol sólo en un pequeño porcentaje.

Drospirenona

La absorción de la drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Luego de una sola administración oral se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 37 ng/ml dentro de 1 a 2 horas y su biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La simultánea ingestión de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Al cabo de la toma oral la distribución de la drospirenona en suero descenden en dos etapas caracterizadas por tiempos medios de 1,6 +/- 0,7 horas y 27,0 +/- 7,6 horas. Solo el 3% al 5% de las concentraciones totales de la drospirenona en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3,7-4,2 l/kg.

La metabolización de la drospirenona es completa. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4. La tasa de

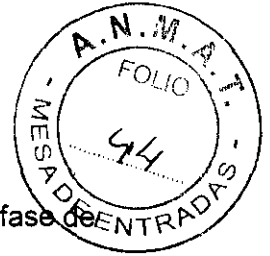
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAH
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

0334



eliminación del suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg.

La eliminación de la drospirenona se produce en dos fases de disminución sérica. La fase de eliminación final se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada y sus metabolitos se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

En estudios preclínicos de unión a los receptores se demostró que la drospirenona, que es un análogo de la espironolactona, tiene gran afinidad por los receptores de progesterona y mineralocorticoides y menor afinidad (similar a la progesterona) por los receptores androgénicos. No se observó unión a los receptores estrogénicos

En dosis terapéuticas la drospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades mineralocorticoides. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona.

De los estudios clínicos se deduce que las leves propiedades mineralocorticoides de drospirenona-estradiol tienen un leve efecto natriurético.

Estradiol

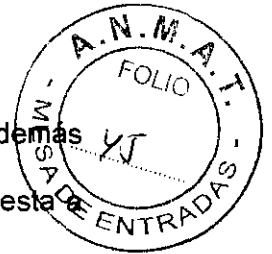
Los estrógenos, al igual que otras hormonas esteroides, actúan principalmente por medio de la regulación de la expresión de genes. Estas hormonas lipófilas se difunden de modo pasivo a través de las membranas celulares y se unen a un receptor presente en el núcleo, que muestra gran homología con receptores para otras hormonas esteroides, hormona tiroidea, vitamina D y retinoides. Los receptores de estrógenos se encuentran en las vías reproductoras femeninas, mama, la hipófisis, el hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos, así como en diversos tejidos en varones. El receptor de estrógenos presente en todos los tejidos parece estar codificado por un gen único y el receptor tiene una masa molecular de aproximadamente 66 000 Da, con un sitio de unión a hormona único.

El receptor interactúa con secuencias de nucleótido específicas denominadas elementos de reacción a estrógenos (ERE) presentes en genes precondicionados y esta situación incrementa

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

0334



o en algunas situaciones disminuye la transcripción de genes regulados por hormonas. Además de los elementos de reacción a estrógenos, muchos genes con capacidad de respuesta a estrógenos contienen elementos que median las acciones de otros factores reguladores. Esto puede proporcionar un mecanismo mediante el cual las señales provenientes de estrógenos y otros compuestos convergen en sitios genómicos comunes para integrar respuestas celulares a múltiples estímulos.

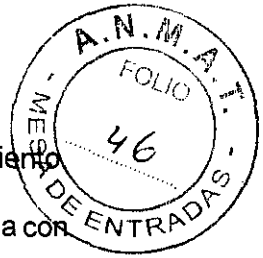
El receptor posee una región o dominio separado para la unión a la hormona, un dominio para la unión a DNA y otros dos dominios que participan en la activación transcripcional que se denominan funciones activadoras de la transcripción. No se encuentran por completo establecidas las relaciones exactas entre la unión de la hormona al receptor, la interacción del complejo de receptor-estrógeno con el elemento de reacción a estrógenos ni la activación de genes, aunque la unión de la hormona al receptor no es indispensable para la unión del receptor al elemento de reacción a estrógenos. Las respuestas a los estrógenos en algunos tejidos pueden deberse principalmente a la activación directa de un gen o un número limitado de genes (p. ej. Síntesis o secreción o ambas, aguda, de proteínas). Para respuestas más complejas (p. ej. proliferación endometrial y crecimiento óseo), se cree que el complejo estrógeno-receptor activa inicialmente la transcripción de un número limitado de genes de "reacción temprana", cuyos productos regulan una cascada de fenómenos secundarios comprendidos en la respuesta tisular general. Las propiedades farmacocinéticas de estrógenos individuales también pueden tener importancia a nivel celular, puesto que respuestas como la proliferación celular exigen que el receptor esté ocupado durante un período prolongado y no se producen ante un período breve y transitorio de ocupación del receptor.

En forma similar a los estrógenos, promueven el crecimiento del endometrio, tal proliferación incrementa el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. La adición de un progestágeno reduce, pero no elimina, el riesgo de hiperplasia de endometrio. La drospirenona presenta actividad antagonista de la aldosterona, por lo que se observa un incremento en la excreción de sodio y agua. Se verificó hemorragia por privación o goteo en el 59% de las mujeres tratadas

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

0336



durante los primeros 3 meses y en el 27% durante los meses 10 a 12 del tratamiento. Prevensión de osteoporosis: la deficiencia estrogénica durante la menopausia está asociada con la pérdida de la masa ósea. Por ello, de ser posible, se debe comenzar el tratamiento preventivo de la osteoporosis cuanto antes luego de la menopausia, en las mujeres con riesgo incrementado de sufrir fracturas osteoporóticas. El efecto del estrógeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) depende de la dosis. El tratamiento de largo plazo con terapia de reemplazo hormonal ha mostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres osteoporóticas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las mujeres que no han recibido una terapia de reemplazo hormonal o las que cambiaron de otro producto combinado continuo pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento. Aquellas que han cambiado de un régimen de terapia de reemplazo hormonal cíclico o combinado secuencial continuo deberán iniciar el tratamiento el día siguiente a la finalización del primer régimen. Se toma un comprimido por día. Cada envase contiene comprimidos para 28 días de tratamiento. Los comprimidos deben ser tomados enteros con algo de líquido sin importar la ingesta de alimentos. El tratamiento es continuo, es decir que se pasa al envase siguiente de inmediato, sin interrupción. 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

Los progestágenos/estrógenos no deben ser utilizados en mujeres que presenten alguna de las siguientes condiciones:

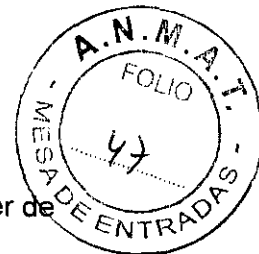
- Presencia o antecedente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
- Presencia o antecedentes recientes (dentro del año anterior) de trastornos tromboembólicos arteriales (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio).

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.994.988

GADOR S.A.
OLGA NORMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

Handwritten marks: a large '9' and a smaller '2'.

0337



- Diagnóstico, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Diagnóstico o sospecha de neoplasia estrógeno-dependiente (por ejemplo: cáncer de endometrio).
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.
- Enfermedad o disfunción hepática, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Porfiria.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

ADVERTENCIAS

GADOFEM® contiene 2 mg de la progestina drospirenona, la cual posee actividad antialdosterona, por lo que tiene el potencial de provocar hiperpotasemia en pacientes de alto riesgo.

GADOFEM® no debe ser utilizado en pacientes con enfermedades que predispongan a la hiperpotasemia (como la insuficiencia renal, la disfunción hepática y la insuficiencia suprarrenal). GADOFEM® debe ser usado con precaución en mujeres que tomen regularmente otros medicamentos capaces de elevar el potasio sérico, como por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de angiotensina II o heparina. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes de alto riesgo.

Los estrógenos, ya sea como monoterapia o combinados con progestinas, no deben ser usados para la prevención de enfermedades cardiovasculares ni de la demencia.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) informó un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres postmenopáusicas (de 50 a 79 años de edad) tratadas por vía oral durante 5 años con estrógenos equinos conjugados (EC 0.625mg) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP 2.5mg) en comparación con las mujeres que recibieron placebo. El Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), una rama del WHI, informó un aumento en el riesgo de desarrollar probable demencia probable

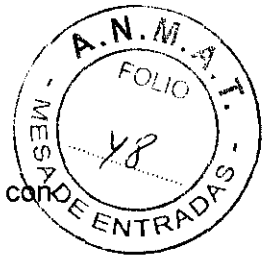
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9857

0334



en mujeres postmenopáusicas de 65 años de edad o mayores durante 5,2 años de monoterapia con estrógenos conjugados y durante 4 años de tratamiento por vía oral con estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Se desconoce si estos hallazgos también se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. En los ensayos clínicos WHI no se estudiaron otras dosis orales de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones o formas de administración de estrógenos y progestinas; en ausencia de datos comparables, se debe asumir que estos riesgos son similares. Debido a estos riesgos, los estrógenos solos o combinados con progestinas deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y por periodos tan cortos como sea posible para que resulten compatibles con los objetivos y los riesgos del tratamiento, evaluados en forma individual para cada paciente.

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Las terapias con estrógenos y con estrógeno más progestina se han asociado con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como también de trombosis venosa y embolia pulmonar (tromboembolismo venoso o TEV). Si se presenta o se sospecha alguno de estos trastornos, se debe suspender de inmediato el uso de estrógenos. Los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, consumo de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolismo venoso (como antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico) deben ser manejados en forma adecuada.

a. Enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular

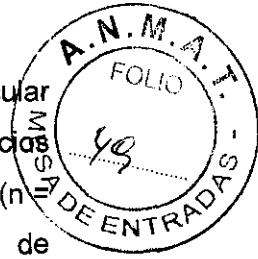
En el estudio Women's Health Initiative (WHI), se observó un aumento en el número de infartos de miocardio y de accidentes cerebrovasculares en mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados (EC) por vía oral en comparación con placebo.

En la rama EC/AMP (estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona) del estudio WHI se observó un aumento en el riesgo de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria (infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad cardíaca coronaria) en las mujeres que recibieron EC/AMP en comparación con las que recibieron placebo (37 vs. 30 por 10.000 personas-año). El aumento en el riesgo se observó durante el primer año y persistió. En la misma rama del estudio WHI, se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibieron EC/AMP en comparación con las que recibieron placebo (29 vs. 21 por 10.000 personas-año). El aumento en el riesgo se registró después del primer año y persistió.

GADORS A.
ADELMO F. ABENIACAS
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADORS A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

0334



Un ensayo clínico controlado sobre prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; HERS) no demostró beneficios cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2.763, edad promedio 66,7 años) con el tratamiento con EC/AMP en dosis diarias de 0,625mg/2,5mg. Durante un período de seguimiento de 4,1 años en promedio, el tratamiento con EC/AMP no redujo la tasa global de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca coronaria comprobada. Se produjeron más eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria en el grupo tratado con EC/AMP que en el grupo tratado con placebo durante el primer año, pero no en los años siguientes. Dos mil trescientas veintiún mujeres del estudio original HERS accedieron a participar de un estudio abierto de extensión del HERS, el HERS II. El período de seguimiento promedio en HERS II fue de 2,7 años adicionales, siendo el seguimiento promedio total de 6,8 años. Las tasas de eventos relacionados con la enfermedad cardíaca coronaria fueron comparables entre las mujeres del grupo EC/AMP y las de los grupos placebo en HERS, en HERS II, y en el total.

Un ensayo clínico prospectivo de grandes dimensiones realizado en hombres demostró que dosis altas de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables a las que se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata y de mama, aumentan el riesgo de infarto de miocardio no fatal, embolia pulmonar y tromboflebitis.

b. Tromboembolismo venoso (TEV)

En el estudio Women's Health Initiative (WHI) se observó un aumento en el riesgo de TEV en las mujeres que recibieron EC en comparación con placebo. En la rama EC/AMP del estudio WHI, se observó que el riesgo de TEV -incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar- en las mujeres que recibieron EC/AMP fue el doble del riesgo de las mujeres que recibieron placebo. La tasa de TEV fue de 34 por 10.000 mujeres-año en el grupo EC/AMP y de 16 por 10.000 mujeres-año en el grupo placebo. El aumento en el riesgo de TEV se observó durante el primer año y persistió.

Entre los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV se encuentra la historia personal o familiar, la obesidad grave (IMC >30 kg/m2) y el lupus eritematoso sistémico. Sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV no existe consenso.

Los pacientes con estados trombofílicos conocidos o antecedentes de TEV, tienen un riesgo elevado de TEV. La terapia hormonal puede incrementar este riesgo. Debe estudiarse la presencia de antecedentes familiares importantes o personales de tromboembolismo o de abortos espontáneos recidivantes para excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se

[Handwritten mark]

GADORS A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

0337



realice una evaluación completa de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante, debe considerarse contraindicado el uso de la terapia hormonal en estas pacientes. Es necesario considerar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio del uso de terapia hormonal en las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante.

El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, los traumatismos importantes o la cirugía mayor. Como en todos los pacientes postoperatorios, debe prestarse la máxima atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. Cuando sea probable que después de una intervención quirúrgica programada deba disponerse de un periodo de inmovilización prolongada, especialmente cirugía abdominal u ortopédica de las extremidades inferiores, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia hormonal de 4 a 6 semanas antes, si es posible. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe interrumpirse el fármaco. Se debe informar a los pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo: hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

NEOPLASIAS MALIGNAS

a. Cáncer de endometrio

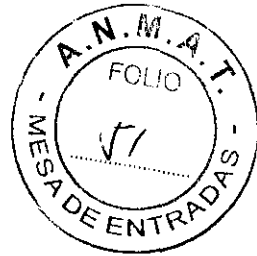
El uso de estrógenos como monoterapia en mujeres con útero intacto se ha asociado con un aumento en el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio. El riesgo de cáncer de endometrio informado entre usuarias de estrógenos como monoterapia es 2 a 12 veces mayor que el riesgo en no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. La mayoría de los estudios no ha encontrado un aumento significativo en el riesgo asociado con el uso de estrógenos durante periodos menores a un año. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, registrándose aumentos de 15 a 24 veces con el uso durante periodos de 5 a 10 años o más. Se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años luego de discontinuar la terapia con estrógenos.

Es importante realizar un seguimiento clínico en toda mujer que tome combinaciones de estrógeno y progestina. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente de causa desconocida, se deben realizar los procedimientos diagnósticos correspondientes (incluyendo toma de muestra de endometrio cuando esté indicada) para descartar una patología maligna. No hay evidencias de que el uso de estrógenos naturales tenga un perfil de riesgo endometrial diferente del asociado con el uso de estrógenos sintéticos, a dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que el agregado de una progestina a la terapia con estrógenos disminuye el

Handwritten initials and a small mark.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAÇA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser precursora de cáncer de endometrio.

b. Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de estrógenos y progestinas en mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. El ensayo clínico aleatorizado más importante que ha proporcionado información sobre este tema es la rama EC/AMP del estudio Women's Health Initiative (WHI). Los resultados de estudios observacionales coinciden en general con los del ensayo clínico WHI y no han encontrado variaciones significativas en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes estrógenos o progestinas, dosis, o vías de administración. La rama EC/AMP del estudio WHI informó un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que tomaron EC/AMP durante un período de seguimiento promedio de 5,6 años. Los estudios observacionales también han informado un aumento en el riesgo con la terapia combinada de estrógeno y progestina, y un menor aumento en el riesgo con la monoterapia de estrógenos, luego de varios años de uso. En el ensayo WHI y en los estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. Según los estudios observacionales, el riesgo parece volver a valores basales aproximadamente cinco años luego de suspender el tratamiento. Además, los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor y se manifestó en forma más temprana con la terapia combinada de estrógeno y progestina que con la monoterapia de estrógeno.

En la rama EC/AMP, el 26% de las mujeres informaron haber recibido previamente monoterapia con estrógenos y/o terapia hormonal combinada de estrógeno más progestina. Luego de un período de seguimiento promedio de 5,6 años durante el ensayo clínico, el riesgo relativo global de cáncer de mama invasivo fue 1,24 (IC 95% 1,01-1,54), y el riesgo absoluto global fue de 41 vs. 33 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. Entre las mujeres que reportaron terapia hormonal previa, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,86 y el riesgo absoluto fue de 46 vs. 25 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. Entre las mujeres que no informaron haber recibido terapia hormonal anteriormente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue 1,09 y el riesgo absoluto de 40 vs. 36 casos por 10.000 mujeres-año al comparar EC/AMP con placebo. También en la rama EC/AMP del estudio WHI, los cánceres de mama invasivos alcanzaron mayor tamaño y fueron diagnosticados en etapas más avanzadas en el grupo EC/AMP que en el grupo placebo. Las metástasis fueron raras y no hubo diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos como el subtipo histológico, el grado y estatus de receptores hormonales no difirieron entre ambos grupos.

Se ha informado que el uso de estrógeno más progestina tiene como resultado un aumento en

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9857



el número de mamografías anormales que requieren más evaluación. Todas las mujeres deberían recibir un examen mamario realizado por un profesional de la salud una vez por año y realizar un autoexamen de mamas en forma mensual. Además, se debe programar la realización de mamografías según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados de mamografías previas.

DEMENCIA

En la rama de monoterapia con estrógeno del Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), una rama del estudio WHI, 2,947 mujeres histerectomizadas de edades entre 65 y 79 años fueron aleatoriamente asignadas a EC o placebo. En la rama de estrógeno más progestina del estudio WHIMS, 4,532 mujeres postmenopáusicas de entre 65 y 79 años de edad fueron aleatoriamente asignadas al grupo EC/AMP o al grupo placebo. En la rama de monoterapia con estrógeno, luego de un seguimiento promedio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de monoterapia con estrógeno y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. Al comparar la monoterapia con estrógeno vs. placebo, el riesgo relativo de probable demencia fue 1,49 (IC 95% 0,83-2,66), y el riesgo absoluto fue de 37 vs. 25 casos por 10.000 mujeres-año. Se desconoce si estos hallazgos también se aplican a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. Luego de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres que estaban siendo tratadas con EC/AMP (1,8%, n = 2.229) y 21 mujeres del grupo placebo (0,9%, n = 2.303) fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de EC/AMP vs. placebo fue 2,05 (IC 95% 1,21 – 3,48) y fue similar en mujeres con y sin antecedentes de uso de hormonas durante la menopausia con anterioridad al estudio WHIMS. El riesgo absoluto de probable demencia para EC/AMP vs. placebo fue de 45 vs. 22 casos por 10.000 mujeres-año, y el exceso de riesgo absoluto con EC/AMP fue de 23 casos por 10.000 mujeres-año. Se desconoce si estos hallazgos se aplican también a mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de colecistopatías que requieren cirugía en mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento con estrógenos.

HIPERCALCEMIA

La administración de estrógenos puede llevar a la hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si se presenta hipercalcemia, se debe suspender el uso de la medicación y tomar las medidas apropiadas para disminuir el calcio sérico.

GADOR S.A.
ADELMO P. ABENTACAH
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



ALTERACIONES DE LA VISIÓN

Se han informado casos de trombosis vascular retiniana en pacientes que recibían estrógenos. En caso de pérdida súbita parcial o total de la visión o de aparición repentina de proptosis, diplopía o migraña, se debe discontinuar el uso de la medicación hasta que se realice un examen médico. Si se comprueba la presencia de edema de papila o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben ser discontinuados en forma permanente.

PRECAUCIONES

A. GENERALES

Agregado de una progestina en mujeres no histerectomizadas

Estudios sobre el agregado de una progestina durante 10 días o más en un ciclo de administración de estrógenos o diariamente junto con estrógenos en un régimen posológico continuo han informado un descenso en la incidencia de hiperplasia endometrial en comparación con la inducida por la monoterapia con estrógenos. La hiperplasia endometrial puede ser precursora del cáncer de endometrio.

Sin embargo, hay riesgos potenciales que pueden estar asociados con el uso de progestina más estrógeno en comparación con la monoterapia con estrógeno, incluyendo un posible aumento en el riesgo de cáncer de mama.

Presión arterial elevada

En un número reducido de casos informados, se han atribuido aumentos importantes en la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un ensayo clínico de gran tamaño, aleatorizado y controlado por placebo, no se observó un efecto generalizado de la terapia con estrógenos sobre la presión arterial. Durante la terapia con estrógenos, la presión arterial debe ser controlada a intervalos regulares.

Hipertrigliceridemia

En pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia con estrógenos puede estar asociada con un aumento en los triglicéridos plasmáticos que derive en pancreatitis y otras complicaciones.

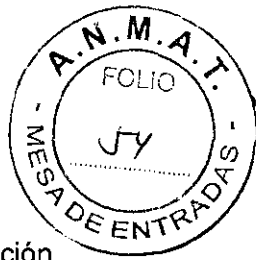
Función hepática alterada y antecedentes de ictericia colestásica

El metabolismo de los estrógenos puede estar disminuido en pacientes con función hepática alterada. Se debe tener especial cuidado con las pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, y en caso de

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

0334



recurrencia, la medicación debe ser suspendida.

La depuración (clearance) de drospirenona se encontró disminuida en pacientes con alteración moderada de la función hepática.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos conlleva un aumento en los niveles de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar la elevación de la TBG con un aumento de la producción de hormona tiroidea, manteniendo de este modo las concentraciones séricas de T4 y T3 libres dentro del rango normal. Las pacientes que dependen de una terapia de reemplazo de hormona tiroidea que también reciban estrógenos pueden necesitar dosis más altas de hormona tiroidea de reemplazo. En estas pacientes se debe controlar la función tiroidea para mantener los niveles de hormona tiroidea libre dentro de un rango aceptable.

Retención de líquidos

Dado que la terapia con estrógenos y con estrógeno más progestina puede provocar cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con trastornos que puedan verse influenciados por este factor, como la disfunción cardíaca o renal, deben ser cuidadosamente observadas si utilizan estrógenos.

Hipocalcemia

Los estrógenos deben ser usados con precaución en pacientes con hipocalcemia severa.

Hiponatremia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona, por lo que tiene el potencial de provocar hiponatremia en pacientes de alto riesgo.

Cáncer de ovario

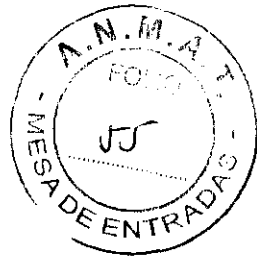
La rama EC/AMP del estudio WHI informó que los estrógenos combinados con progestina aumentaron el riesgo de cáncer de ovario. Luego de un seguimiento promedio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para EC/AMP vs. placebo fue de 1,58 (IC 95% 0,77 – 3,24), pero no resultó estadísticamente significativo. El riesgo absoluto para EC/AMP vs. placebo fue de 4,2 vs. 2,7 casos por 10,000 mujeres-año. En algunos estudios epidemiológicos, la monoterapia con estrógenos (especialmente por períodos de diez años o más) ha sido asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios epidemiológicos no han hallado

9

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NORMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NO. 2000

0334



esta asociación.

Exacerbación de endometriosis

La endometriosis puede verse exacerbada con la administración de estrógenos.

Exacerbación de otros trastornos

Los estrógenos pueden provocar exacerbación de asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico hemangiomas hepáticos, leiomiomas, otoesclerosis y deben ser usados con precaución en mujeres que presenten estos trastornos.

B. PRUEBAS DE LABORATORIO

La administración de estrógenos debe ser iniciada con la dosis más baja para el uso aprobado y luego debe orientarse según la respuesta clínica, en vez de guiarse por los niveles de hormonas en suero (por ejemplo estradiol y FSH).

C. INTERFERENCIA CON LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

- 1) Aceleración del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial, y del tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento plaquetario; aumento del factor II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, IX, X, XII, complejo VII-X, complejo II-VII-X, y beta-tromboglobulina; disminución de los niveles de anti factor-Xa y de antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y de su actividad; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.
- 2) Aumento de los niveles de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total circulante, medido por iodo unido a proteínas (PBI), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 por resina, que refleja el aumento de la TBG; las concentraciones de T4 libre y de T3 libre permanecen inalteradas. Los pacientes bajo terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden requerir mayores dosis de hormona tiroidea.
- 3) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero (por ejemplo, la globulina ligadora de corticosteroides (CBG) y la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG)), lo que resulta en una elevación de los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres pueden estar

9

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAH
APODERADO
D.N.I. 4.094.088

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

disminuidas. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

- 4) Aumento en las concentraciones plasmáticas de HDL y de la subfracción HDL-2, disminución de la concentración del colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.
- 5) Disminución de la tolerancia a la glucosa.
- 6) Respuesta disminuida en la prueba de metirapona.

D. CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

La administración continua y prolongada de estrógenos solos o combinados con progestina, en mujeres con útero y en mujeres histerectomizadas, ha demostrado un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio, de mama y de ovario.

La administración continua y prolongada de estrógenos naturales y sintéticos en algunas especies animales aumenta la frecuencia de cáncer de mama, útero, cérvix, vagina, testículo e hígado. En un estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses, llevado a cabo en ratones a los que se administraron drospirenona sola (10 mg/kg/día) ó drospirenona más etinilestradiol (en concentraciones de 1 + 0,01; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día), lo que equivale a 0,24 a 10,3 veces la exposición (área bajo la curva de drospirenona) que experimentan las mujeres que toman dosis de 1 mg, se observó un aumento en los carcinomas de glándula harderiana en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona sola. En un estudio similar en ratas a las que se administraron drospirenona sola (10 mg/kg/día) ó drospirenona más etinilestradiol (0,3 + 0,003; 3 + 0,03 ó 10 + 0,1 mg/kg/día de) que equivale a 2,3 a 51,2 veces la exposición que a la que están sujetas las mujeres que toman dosis de 1 mg, hubo un aumento en la incidencia de feocromocitomas benignos y totales (benignos y malignos) de las glándulas suprarrenales en el grupo que recibió la dosis alta de drospirenona. La drospirenona no resultó ser mutagénica en una serie de pruebas de genotoxicidad *in vitro* (Ames, mutación en células de pulmón de hámster chino y daño cromosómico en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo de micronúcleo de ratón). La drospirenona aumentó la síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata y formó aductos con ADN hepático de roedores pero no con ADN hepático humano.

E. EMBARAZO

GADOFEM® no debe ser usado durante el embarazo. (Ver CONTRAINDICACIONES.)

F. LACTANCIA

La administración de estrógenos durante el período de lactancia puede disminuir la cantidad y la

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENTACAH
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9957

374



calidad de la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de estrógenos en la leche de mujeres que tomaron esta droga. Se debe tener precaución si se administra GADOFEM® a mujeres que estén amamantando. Luego de la administración de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona durante el puerperio, aproximadamente el 0,02% de la dosis de drospirenona fue excretada en la leche materna dentro de las 24 horas.

G. USO PEDIÁTRICO

El uso de GADOFEM® no está indicado en niños.

H. USO GERIÁTRICO

En los estudios clínicos realizados, el número de pacientes geriátricas no ha sido suficiente para determinar si la respuesta al medicamento en mujeres mayores de 65 años de edad difiere de la de mujeres más jóvenes.

En el Women's Health Initiative Memory Study, que incluyó 4.532 mujeres de 65 años de edad o mayores a quienes se realizó un seguimiento promedio de 4 años, el 82%

(n = 3.729) tenía de 65 a 74 años de edad mientras que el 18% (n = 803) tenía 75 años de edad o más. La mayoría de las mujeres (80%) no había recibido terapia hormonal previa al estudio. En las mujeres tratadas con estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona se duplicó el riesgo de desarrollar probable demencia. La enfermedad de Alzheimer fue la clasificación más frecuente de probable demencia tanto en el grupo que recibió estrógenos conjugados más medroxiprogesterona como en el grupo placebo. El 90% de los casos de probable demencia se registró en el 54% de mujeres que eran mayores de 70 años de edad.

I. LACTOSA

Este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

J. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros medicamentos sobre E2/DRSP

El metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos) puede estar aumentado con el uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

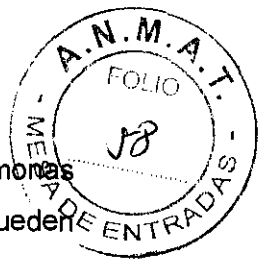
Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes,

Handwritten mark resembling a stylized '9' or 'g'.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 0007

0334



presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los productos que contengan Hypericum perforatum (hierba de San Juan) pueden inducir en el metabolismo de los estrógenos (y el de los progestágenos).

Los metabolitos principales de la drospirenona se generan sin participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Interacción de E2/DRSP con otros medicamentos

Es improbable que el uso concomitante de E2/DRSP y AINEs (antiinflamatorios no esteroídicos), inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o antagonistas del receptor de angiotensina II aumente los niveles séricos de potasio. No obstante, el uso simultáneo de estos tres tipos de medicamentos puede producir un discreto incremento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Las mujeres hipertensas tratadas con E2/DRSP y medicamentos antihipertensivos pueden experimentar una disminución adicional de la presión arterial.

Según los estudios sobre inhibición in vitro y los estudios sobre interacciones in vivo en mujeres voluntarias a las que se administraron dosis en estado de equilibrio de 3 mg de drospirenona al día y omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona con el metabolismo, mediado por las enzimas del citocromo P450, de otros fármacos.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas graves han sido descritas en las secciones previas (ver Advertencias y Precauciones). Dado que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los mismos con una droga determinada, no pueden ser comparadas directamente con las tasas informadas en ensayos clínicos con otras drogas, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas proveniente de ensayos clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de la droga y para estimar su frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones adversas están basadas en los datos de los ensayos clínicos, y fueron recogidas en 7 ensayos clínicos fase III (n=2.424 mujeres) y consideradas, al menos, posiblemente relacionadas causalmente con la administración de E2 1 mg / DRSP dosis de 0,5; 1; 2; o 3 mg). Se han comunicado las siguientes reacciones adversas

Handwritten initials 'D' and '81'.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D. N. I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

[clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA)]:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dolor mamario (> 10%) y hemorragia por disrupción o manchado durante los primeros meses de tratamiento (> 10%). Habitualmente las irregularidades del sangrado desaparecen durante el tratamiento continuado, y la frecuencia de sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Según su frecuencia de presentación, las reacciones adversas son clasificadas como: frecuentes ($\geq 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($< 1/1.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raras: anemia. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Poco frecuentes: aumento del peso o disminución del peso, anorexia, aumento del apetito, hiperlipidemia. *Trastornos psiquiátricos:* Frecuentes: depresión, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo. Poco frecuentes: trastornos del sueño, ansiedad, disminución de la libido. *Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: parestesia, disminución de la capacidad de concentración, mareo. Raras: vértigo. *Trastornos oculares:* Poco frecuentes: trastorno ocular, alteración visual. *Trastornos del oído y del laberinto:* Raras: tinnitus. *Trastornos cardíacos:* Poco frecuentes: palpitación. *Trastornos vasculares:* Poco frecuentes: embolismo, trombosis venosa, hipertensión, migraña, tromboflebitis, varices. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Poco frecuentes: disnea. *Trastornos gastrointestinales:* Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, aumento del abdomen. Poco frecuentes: trastorno gastrointestinal, diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca, flatulencia, alteración del gusto. *Trastornos hepatobiliares:* Poco frecuentes: valores anormales en las pruebas de función hepática. Raras: coledlitiasis. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco frecuentes: trastorno de la piel, acné, alopecia, prurito, rash, hirsutismo, trastorno del cabello. *Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:* Poco frecuentes: dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, calambres musculares. Raras: mialgia. *Trastornos renales y urinarios:* Poco frecuentes: trastornos del tracto urinario, infecciones del tracto urinario. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Frecuentes: neoplasia benigna de mama, aumento de tamaño de las mamas, aumento de tamaño de los miomas uterinos, neoplasia benigna del cuello de útero, trastorno menstrual, secreción genital. Poco frecuentes: carcinoma de mama, hiperplasia endometrial, neoplasia benigna de útero, mamas fibroquísticas, trastorno uterino, trastorno ovárico, trastorno del cuello de útero, dolor pélvico, trastorno vulvovaginal, candidiasis vaginal, vaginitis, sequedad vaginal. Raras: salpingitis, galactorrea. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Frecuentes: astenia, edema localizado. Poco frecuentes: edema generalizado, dolor torácico, malestar, aumento de la sudoración. Raras: escalofríos.

En dos estudios clínicos en mujeres hipertensas se recogieron los siguientes efectos

Handwritten marks on the left margin.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.004.088

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9857

0334



adversos clasificados por el investigador como, al menos, posiblemente relacionados con la administración de E2/DRSP: *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*: hipercalcemia. *Trastornos cardíacos*: fallo cardíaco, taquisistolia auricular, intervalo QT prolongado, cardiomegalia. *Exploraciones complementarias*: aumento de la aldosterona en sangre.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con la terapia con estrógenos y/o con estrógeno más progestina:

Sistema urogenital: cambios en el patrón de sangrado vaginal y sangrado por interrupción o flujo anormales; sangrado por privación, goteo, dismenorrea, aumento del tamaño de leiomiomas uterinos, vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal, cambios en la cantidad de secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio. *Mamas*: sensibilidad, agrandamiento, dolor, secreción por el pezón, galactorrea, cambios fibroquísticos, cáncer de mama. *Sistema cardiovascular*: trombosis venosa profunda y superficial, embolia pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial. *Sistema gastrointestinal*: náuseas, vómitos, calambres abdominales, hinchazón, ictericia colestásica, aumento de la incidencia de enfermedades de la vesícula biliar, pancreatitis, agrandamiento de hemangiomas hepáticos. *Piel*: cloasma o melasma, que puede persistir cuando se suspende el uso de la droga, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, pérdida de cabello, hirsutismo, prurito, rash. *Ojos*: trombosis vascular retiniana, intolerancia a las lentes de contacto. *Sistema nervioso central*: cefalea, migraña, mareos, depresión mental, corea, nerviosismo, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de epilepsia, demencia. *Otros*: aumento o descenso de peso, reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono, empeoramiento de porfiria, edema, artralgias, calambres en las piernas, alteración de la libido, reacciones anafilactoides/anafilácticas, incluyendo urticaria y angioedema, hipocalcemia, exacerbación de asma, aumento de los triglicéridos.

SOBREDOSIFICACION

Dado que la drospirenona tiene propiedades antiminerlocorticoides, en caso de sobredosis se deben monitorear las concentraciones séricas de potasio y de sodio.

No se han reportado efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales con progestina más estrógeno. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por privación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 9957

0334



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.161

Fecha última revisión: /

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

[Handwritten mark]