



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

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

DISPOSICIÓN N° 0640

BUENOS AIRES, 31 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014042-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto EVOREL 25 - 50 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: PARCHES TRANSDERMALES, EVOREL 25, 1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidrato - EVOREL 50, 3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidrato; autorizado por el Certificado N° 40.439.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 216 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

o,



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

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

0640

DISPOSICIÓN N°

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 42 a 107, desglosando de fojas 42 a 63, para la Especialidad Medicinal denominada EVOREL 25 - 50 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: PARCHES TRANSDERMALES, EVOREL 25, 1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidrato - EVOREL 50, 3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidrato, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.439 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al

S,

①

et



"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 0640

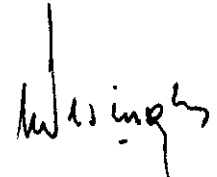
Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-014042-11-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0640


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

82

9

ORIGINAL

0640



EVOREL®
ESTRADIOL
PARCHES TRANSDERMALES

Industria Suiza

Venta bajo receta

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EVOREL® 25

1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidrato

EVOREL® 50

3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidrato

Lista de Excipientes

EVOREL® 25

Adhesivo: copolímero acrilato-vinilacetato	59,20 mg
Goma guar	1,92 mg
Film de apoyo: lámina de tereftalato de polietileno	21,12 mg
Cubierta liberadora: tereftalato de polietileno siliconizado	(se remueve antes de la aplicación)

EVOREL® 50

Adhesivo: copolímero acrilato-vinilacetato	118,40 mg
Goma guar	3,84 mg
Film de apoyo: lámina de tereftalato de polietileno	42,24 mg
Cubierta liberadora: tereftalato de polietileno siliconizado	(se remueve antes de la aplicación)

FORMA FARMACÉUTICA

EVOREL® es un parche transdérmico de tipo matricial. EVOREL® es un sistema de administración transdérmica (TDS) autoadhesivo, transparente, cuadrado o parche transdermal de aproximadamente 0,1 mm de espesor para la aplicación en la superficie de la piel.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414
Pag. 1 de 22



EVOREL® es una lámina plana de dos capas. La primera capa es un film de apoyo flexible, translúcido y casi incoloro. La segunda capa es un film adhesivo de una sola capa (matriz) compuesto de adhesivo acrílico y goma guar y contiene estradiol hemihidrato (17β estradiol). Este sistema está protegido por una cubierta liberadora de lámina de poliéster, que está unida a la matriz adhesiva y se retira antes de la aplicación del parche sobre la piel. La lámina de poliéster está recubierta con siliconas sobre ambos lados. La cubierta liberadora tiene una abertura en forma de S para facilitar su extracción antes de usar. Cada EVOREL® se presenta en un sobre protector, herméticamente cerrado.

EVOREL® se presenta en 2 tamaños que corresponden a 2 dosis diferentes:

EVOREL® 25 tiene un área de superficie de 8 cm² y contiene 1,6 mg de estradiol hemihidrato que corresponden a una liberación nominal de 25 microgramos de estradiol cada 24 horas. La parte externa del film de apoyo está marcada en el centro del margen inferior CE 25.

EVOREL® 50 tiene un área de superficie de 16 cm² y contiene 3,2 mg de estradiol hemihidrato que corresponden a una liberación nominal de 50 microgramos de estradiol cada 24 horas. La parte externa del film de apoyo está marcada en el centro del margen inferior CE 50.

ACCION TERAPEUTICA:

Terapia de reemplazo estrogénica.

Indicaciones Terapéuticas

- Tratamiento de los síntomas vasomotores (sofocos) de intensidad moderada a severa y atrofia urogenital en mujeres postmenopáusicas, histerectomizadas. En mujeres con útero intacto, se debe emplear una progesterona como terapia adjunta para la prevención de hiperplasia y cáncer de endometrio. Cuando se prescribe sólo para el tratamiento de la atrofia urogenital, debe considerarse inicialmente el uso de productos tópicos.
- Prevención de osteoporosis postmenopáusica.

Cuando se prescribe en mujeres sin síntomas menopáusicos, y sólo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, se deben considerar inicialmente medicamentos no estrogénicos. Puede considerarse la terapia EVOREL® para mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y en quienes no son apropiadas las terapias no estrogénicas.

g/

ORIGINAL

0640

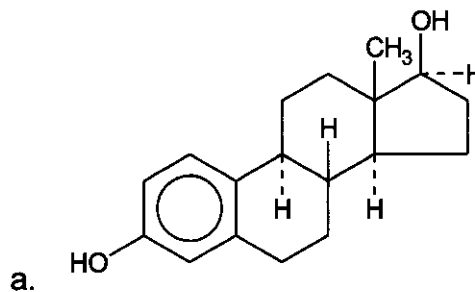


CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Química

EVOREL® contiene estradiol hemihidrato (17β -estradiol), que es un estrógeno natural sintéticamente preparado.

Tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula química del estradiol es $C_{18}H_{24}O_2$, y su peso molecular es 272,37.

Estradiol es un polvo o cristales pequeños de color blanco o blanco tipo crema. Es prácticamente insoluble en agua y libremente soluble en alcohol, acetona y otros solventes orgánicos.

Propiedades Farmacodinámicas

La hormona activa de EVOREL® es el 17-β-estradiol, el estrógeno biológicamente más potente producido por el ovario. Su síntesis en los folículos ováricos está regulada por hormonas pituitarias. Al igual que todas las hormonas esteroides, el estradiol se difunde libremente en las células blanco, donde se une a macromoléculas específicas (receptores). Luego, el complejo estradiol-receptor interactúa con el ADN genómico para alterar la actividad transcripcional. Esto produce ya sea un aumento o una disminución en la síntesis proteica y en los cambios de las funciones celulares.

El estradiol se secreta a diferentes frecuencias durante el ciclo menstrual. El endometrio es altamente sensible al estradiol, el cual regula la proliferación endometrial durante la fase folicular del ciclo y junto con la progesterona, induce cambios secretorios durante la fase lútea. Cerca de la menopausia, la secreción del estradiol se vuelve irregular y eventualmente finaliza por completo. La ausencia de

st

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pág. 3 de 22



0640

estradiol está asociada con los síntomas menopáusicos tales como la inestabilidad vasomotora, los trastornos del sueño, estado de ánimo depresivo, signos de atrofia vulvovaginal y urogenital y con aumento de pérdida ósea. Además, existe una evidencia creciente de un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular ante la ausencia de estrógeno.

En contraste con la administración oral de estrógenos, la estimulación de la síntesis hepática de la proteína es ampliamente evitada con la administración transdérmica de estrógenos. En consecuencia, existe una falta de efecto en los niveles circulantes de renina sustrato, globulina que se une a la tiroides, globulina que se une a las hormonas sexuales y globulina que se une al cortisol. De manera similar, los factores de coagulación tampoco parecen ser afectados

La terapia de reemplazo con estrógenos compensa de manera efectiva la depleción de estrógenos endógenos en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas. Se ha demostrado que la aplicación transdérmica de estradiol ha sido efectiva en el tratamiento de síntomas menopáusicos, en dosis de 50 microgramos/día o más en la prevención de pérdida ósea postmenopáusica.

En mujeres postmenopáusicas, EVOREL® aumenta los niveles de estradiol a niveles de fase folicular temprana e intermedia con una consecuente disminución significativa en los sofocos, mejoría del Índice Kupperman y cambio favorable en la citología vaginal

En un ensayo clínico prospectivo, randomizado, a doble ciego, con control de placebo en mujeres postmenopáusicas que experimentan ocho o más sofocos diarios moderados a severos, el tratamiento con EVOREL® 50 o EVOREL® 100 produjo disminuciones estadísticamente significativas de sofocos moderados a severos, así como también de todos los sofocos en comparación con placebo. El tratamiento con EVOREL® 100 produjo una disminución en la frecuencia del 92% en la frecuencia de todos los sofocos, EVOREL® 50 produjo una disminución de la frecuencia del 86%; la respuesta de placebo fue del 55%. La proporción de pacientes sin síntomas en las semanas 9 a 12 de tratamiento fue del 38% y del 37%, respectivamente con EVOREL® y 5% con el tratamiento con placebo.

La terapia de reemplazo con estrógenos es uno de los agentes terapéuticos más efectivos para la prevención de la osteoporosis en mujeres y ha demostrado reducir la reabsorción ósea y retardar o interrumpir la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas. El mecanismo de acción del estrógeno es similar a otros agentes

9

0640

ORIGINAL



anti-reabsorción disminuyendo la reabsorción ósea y llenando el espacio de remodelación, es posible un aumento del cinco al diez por ciento en la densidad mineral ósea.

En estudios de casos controlados en mujeres caucásicas, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos ha sido asociada con una reducción en la incidencia de fracturas de cadera y muñeca en aquellas en quienes se ha iniciado una terapia con estrógenos a los pocos años de haber entrado en la menopausia.

En un ensayo clínico prospectivo, a doble ciego, randomizado con control de placebo, en mujeres postmenopáusicas sanas, el tratamiento con EVOREL® 50 o EVOREL® 100 produjo aumentos estadísticamente significativos de la densidad mineral ósea en la columna lumbar, radio distal y cadera. El cambio promedio de la densidad mineral ósea en la columna lumbar después de dos años de tratamiento con EVOREL® 50 fue más del 6,2% versus placebo y más 4,1% contra la línea basal. El análisis de varianza de medidas repetidas mostró cambios estadísticamente significativos del placebo en el mes 6 de tratamiento y en adelante. El cambio promedio en la densidad mineral ósea con EVOREL® 100 fue más 7,4% versus placebo y 5,3% contra la línea basal.

Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en osteocalcina sérica y niveles de fosfatasa alcalina ósea específica, relación calcio urinario/ creatinina y telopeptido C-terminal de colágeno tipo I (Crosslaps™) durante el tratamiento con EVOREL® 50 y EVOREL® 100. Estos cambios en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo confirman la reducción en la remodelación ósea y el reestablecimiento del equilibrio postmenopáusico entre la reabsorción y la formación ósea.

Propiedades Farmacocinéticas

El estradiol es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal y es extensamente metabolizado por la mucosa intestinal y el hígado durante el primer pasaje hepático. La liberación transdérmica de estradiol es suficiente para producir un efecto sistémico.

El estradiol se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo y se une a la albúmina (aproximadamente 60 - 65 %) y a la globulina que se une a las hormonas sexuales (aproximadamente 35 - 45%) en suero. Las fracciones que se unen a las proteínas del suero permanecen inalteradas después de la liberación transdérmica de estradiol. El estradiol es rápidamente eliminado de la circulación sistémica. La vida media de eliminación es de alrededor de 1 hora después de la administración intravenosa. El

2/

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Naq. N° 11444

Pág. 5 de 22

ORIGINAL
0640



estradiol es metabolizado principalmente en estrona farmacológicamente menos activa y sus conjugados. El estradiol, la estrona y la estrona sulfato se interconvierten entre sí y son excretados en la orina como glucurónidos y sulfatos. La piel metaboliza el estradiol sólo en un menor grado. El estradiol es rápidamente eliminado de la circulación sistémica. La vida media de eliminación es ~1 hora después de la administración intravenosa.

En un estudio de aplicación simple, proporcional a la dosis de EVOREL® 25, EVOREL® 50, EVOREL® 75 y EVOREL® 100 en mujeres postmenopáusicas, las concentraciones séricas de estradiol aumentaron rápidamente a partir de los niveles de pre-tratamiento de aproximadamente 3pg/mL hasta concentraciones medias por encima de 20 pg/mL en cuatro horas después de la aplicación del parche. Las concentraciones séricas de estradiol alcanzadas después de la aplicación de EVOREL® fueron directamente proporcionales al tamaño del parche. Las concentraciones séricas máximas de estradiol de aproximadamente 23, 44, 71 y 101 pg/mL por encima de la línea basal se mantuvieron durante el período de aplicación para EVOREL® 25, EVOREL® 50, EVOREL® 75 y EVOREL® 100, respectivamente. Las vidas medias séricas promedio de estradiol fueron 5 a 11 horas después de la remoción del parche, lo que indica el efecto depot en la piel. Durante el tratamiento, las relaciones medias de estradiol sérico a concentraciones de estrona aumentaron de $\leq 0,1$ antes del tratamiento a las relaciones de concentraciones medias respectivas de 0,61, 0,93, 1,10 y 1,30 mantenidas durante el período de aplicación del parche. Las concentraciones séricas de estradiol y estrona retornaron rápidamente a los niveles de pre-tratamiento dentro de las 24 horas después de la remoción del parche. En contraste a las preparaciones orales, la relación de estradiol a estrona con el uso de EVOREL® se encuentra en el rango fisiológico por debajo de 2, similar al de las mujeres postmenopáusicas.

Posología / Dosificación - Modo de Administración

Posología

Adultos

EVOREL® TDS debe aplicarse dos veces por semana, cada parche utilizado debe removerse después de 3 a 4 días y se debe aplicar un nuevo parche. EVOREL® puede utilizarse en un ciclo de tratamiento de 3 semanas seguido de un período de descanso de siete días. Durante este período se puede producir hemorragia vaginal.

8

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL
0640



El tratamiento continuo con EVOREL® puede indicarse en mujeres histerectomizadas o en el caso de manifestaciones severas del síndrome de deficiencia de estrógenos durante el período de descanso terapéutico.

La terapia debe iniciarse con un EVOREL® 50. Si fuera necesario, la dosis se puede ajustar dependiendo de los signos de la sobre-estrogenización o falta de eficacia.

Para la terapia de mantenimiento, se debe utilizar la menor dosis efectiva. Para el tratamiento de la osteoporosis, se recomiendan los parches con 50, 75 o 100 microgramos. No debe excederse la dosis de 100 µg de estradiol/24 horas. Observar que para mujeres con útero intacto, no se recomienda EVOREL® 75 ni EVOREL® 100, debido a que la seguridad endometrial de la progesterona agregada no ha sido estudiada para dosis transdérmicas de estradiol de más de 50 µg/día.

No se dispone de datos suficientes para orientar sobre los ajustes de dosis para pacientes con deterioro severo de la función hepática o renal.

Para el tratamiento de síntomas postmenopáusicos se debe utilizar la menor dosis efectiva. La TRH debe continuarse siempre que el beneficio con respecto al alivio de síntomas severos compense los riesgos de la TRH.

El tratamiento con progesterona se recomienda para cualquier mujer con útero intacto:

- durante 12 a 14 días consecutivos del mes calendario durante el tratamiento ininterrumpido con EVOREL®
- o durante los últimos 12 a 14 días (es decir, comenzando los días 8 o 10 del ciclo) del ciclo de 21 días durante el que se proporciona el tratamiento con EVOREL®


Si existe un diagnóstico previo de endometriosis, se puede considerar la adición de una progesterona a EVOREL® también para mujeres histerectomizadas.

La hemorragia vaginal se producirá normalmente después del inicio del tratamiento con progesterona.

Niños

EVOREL® no está indicado en niños.

sy


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414
Pag. 7 de 22

Ancianos

No se dispone de datos suficientes acerca del uso de EVOREL® en ancianos (>65 años de edad).

Modo de Administración

El parche EVOREL® debe colocarse en un área de la piel limpia, seca, sana e intacta sobre la espalda, por debajo de la cintura. Las cremas, lociones o polvos pueden interferir con las propiedades adhesivas del parche. El parche no debe aplicarse sobre o cerca de las mamas. El área de aplicación debe cambiarse, con un intervalo de al menos una semana entre aplicaciones sobre un lugar en particular. El área de piel seleccionada no debe estar dañada ni irritada. Debe evitarse la línea de la cintura, debido a que puede haber un roce excesivo del parche.

El parche debe utilizarse inmediatamente una vez abierto el sobre. Retirar una parte de la lámina protectora. Aplicar la parte expuesta del adhesivo al lugar de aplicación desde el borde hacia el centro; evitando que se arrugue el parche. Luego, retirar la segunda parte de la lámina protectora, y aplicar el adhesivo recientemente expuesto. Evitar nuevamente que se arrugue el parche, utilizar la palma de la mano para presionarlo sobre la piel y llevarlo a temperatura corporal, en la cual el efecto adhesivo es optimizado.

La paciente debe evitar el contacto entre los dedos y la parte adhesiva del parche durante la aplicación.

Si un parche se desprende, se debe reemplazar de inmediato con un nuevo parche. Sin embargo, se debe mantener el día habitual de cambio del parche. No es necesario remover el parche durante el baño o la ducha. Sin embargo, se recomienda que el parche sea retirado antes de tomar un baño sauna, y que el nuevo parche se aplique inmediatamente después del mismo.

Si se omite un cambio de parche, el parche omitido debe ser aplicado tan pronto como se lo recuerde. Sin embargo, se debe mantener el día habitual de cambio de parche. Olvidarse una dosis puede incrementar la probabilidad de hemorragia por privación o manchado.

Para retirar un parche, levantar un extremo del parche y tirar suavemente para despegarlo de la piel.



Cualquier adhesivo remanente sobre la piel después de retirar el parche puede removerse lavando con agua y jabón o frotando suavemente con los dedos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Cáncer de mamas conocido actual, pasado o sospechado
- tumores malignos conocidos o sospechados estrógeno dependientes (por ejemplo, cáncer endometrial) o tumores precancerosos (por ejemplo, hiperplasia endometrial atípica no tratada)
- Hemorragia genital no diagnosticada
- Embarazo o lactancia
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática siempre que los análisis de la función hepática no hayan podido regresar al valor normal
- Tromboembolia venosa anterior o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Condiciones trombofílicas conocidas
- Enfermedad arterial tromboembólica activa, pasada o reciente (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio)

Advertencias y Precauciones especiales para su uso

Antes de iniciar, y periódicamente durante la terapia de reemplazo con estrógenos, se recomienda que se le realice a la paciente un completo examen físico y ginecológico. Se debe realizar una historia familiar completa. La hemorragia por supresión repetida, la hemorragia vaginal inexplicada y los cambios observados durante el examen de mamas requieren evaluación adicional.

Se debe realizar una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio antes de iniciar un tratamiento a largo plazo.

81

Andrea Violante
Co-Directora Técnica - Pág. 9 de 22
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

La evidencia con respecto a los riesgos asociados con HRT (terapia de reemplazo hormonal) en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable en mujeres de mayor edad.

Condiciones que requieren supervisión:

• Si algunas de las siguientes condiciones están presentes, han ocurrido anteriormente y/o se han agravado durante el embarazo o el tratamiento hormonal previo, la paciente debe ser cuidadosamente supervisada. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con EVOREL[®], en particular:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, familiar de primer grado con cáncer de mamas
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus
- Colelitiasis
- Migraña o dolor de cabeza severo
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Mastopatía

Condiciones que requieren monitoreo mientras se recibe terapia con estrógenos:

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Se debe observar cuidadosamente la disfunción cardíaca o renal
- Trastornos o deterioro moderado de la función hepática
- Antecedentes de ictericia colestática
- Hipertrigliceridemia preexistente. Se han informado casos poco frecuentes de grandes incrementos de triglicéridos plasmáticos que provocan pancreatitis con terapia con estrógenos en esta condición.

9/

Razones para el retiro inmediato de la terapia:

La terapia debe discontinuarse en caso de descubrirse una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Incremento significativo en la presión arterial
- Aparición nueva de dolor de cabeza tipo migraña
- Embarazo

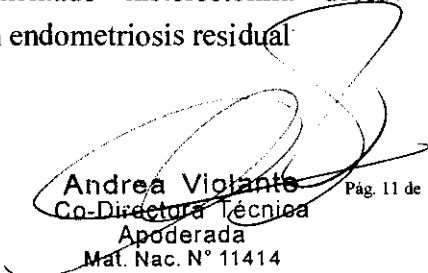
Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante períodos prolongados a mujeres con útero intacto. Se ha estimado que la terapia a base de estrógeno sólo de 1 a 5 años en mujeres con útero triplica el riesgo de cáncer endometrial (a partir del riesgo basal en la vida de alrededor del 3% para una mujer de 50 años de edad), con efectos que persisten durante varios años después de que haya terminado la terapia con estrógenos. Por lo tanto, a fin de reducir pero sin eliminar el riesgo, se recomienda combinar la terapia de estrógenos con una de progesterona durante al menos 12-14 días por ciclo en mujeres no hysterectomizadas. Aunque el tratamiento con progestágeno durante al menos 10 días por ciclo reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer endometrial, se recomienda 12-14 días por ciclo para maximizar la protección endometrial. Dicho régimen secuencial de estrógeno/estrógeno + progesterona produce una hemorragia cíclica en la mayoría de las mujeres.

La hemorragia por supresión y manchado pueden producirse durante los primeros meses de tratamiento. Si aparece hemorragia por supresión o manchado después de algún tiempo bajo tratamiento, o continúa después de haber discontinuado el tratamiento, se debe investigar la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir la malignidad endometrial.

La estimulación de estrógeno no opuesto puede conducir a la transformación premaligna o maligna en los focos residuales de la endometriosis. Por lo tanto, la adición de una progesterona a la terapia de reemplazo con estrógenos debe considerarse en mujeres que hayan experimentado hysterectomía debido a endometriosis, especialmente si se sabe que tienen endometriosis residual

9)


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Para parches >50 µg/día, no se ha demostrado la seguridad endometrial de progestágenos agregados.

Cáncer de mamas

La evidencia general sugiere un aumento del riesgo del cáncer de mamas en mujeres que toman HRT con estrógeno-progestágeno combinados y posiblemente estrógeno sólo, lo cual depende de la duración de la HRT.

Terapia de estrógeno-progestágeno combinado:

El ensayo randomizado con control de placebo, el estudio de Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI) y los estudios epidemiológicos son consistentes en encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mamas en mujeres que toman estrógeno-progestágeno para HRT que se manifiesta después de alrededor de 3 años.

Terapia con estrógeno sólo:

El ensayo WHI no encontró incremento en el riesgo de cáncer de mamas en mujeres histerectomizadas que usan HRT con estrógeno sólo. Los estudios observacionales en su mayoría han informado un pequeño aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mamas que es menor al hallado en usuarios de las combinaciones de estrógeno-progestágeno.

El mayor riesgo se manifiesta dentro de pocos años de uso pero vuelve a los niveles basales dentro de pocos años (como máximo cinco) después de terminado el tratamiento. La HRT, especialmente la terapia con estrógeno-progestágeno combinado, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas que puede afectar de manera adversa la detección radiológica del cáncer de mamas.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mamas. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de los productos de la HRT con estrógeno sólo en mujeres histerectomizadas se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Algunos estudios que incluyen el ensayo WHI sugieren que el uso a largo plazo de las HRT combinadas puede otorgar un riesgo similar o levemente menor.

Tromboembolia venosa

La TRH está asociada con un riesgo relativo más alto de desarrollar tromboembolia venosa (VTE), es decir trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Un ensayo

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



controlado randomizado y estudios epidemiológicos hallaron un riesgo de dos a tres veces más alto para las usuarias en comparación con las no usuarias. Para las no usuarias, se estima que la cantidad de casos de VTE que se producirán durante un período de 5 años es de aproximadamente 3 cada 1000 mujeres de 50 a 59 años de edad y 8 cada 1000 mujeres entre 60 y 69 años de edad. Se estima que en mujeres sanas que usan TRH durante 5 años, la cantidad de casos adicionales de VTE durante un período de 5 años será entre 2 y 6 (mejor estimación = 4) cada 1000 mujeres entre 50 y 59 años de edad y entre 5 y 15 (mejor estimación = 9) cada 1000 mujeres entre 60 y 69 años de edad. La ocurrencia de tal evento se produce con mayor probabilidad en el primer año de TRH que posteriormente.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para la VTE incluyen una historia personal o familiar, obesidad severa ($BMI >30\text{kg/m}^2$) y lupus eritematoso sistémico (SLE). No existe consenso sobre la función potencial de las venas varicosas en la VTE.

Los pacientes con una historia de VTE o estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de padecer VTE. La TRH puede aumentar este riesgo. La historia personal o familiar fuerte de tromboembolia recurrente o abortos espontáneos recurrentes debe ser investigada con el fin de excluir una predisposición trombofílica. Hasta que se haya llevado a cabo una completa evaluación de factores trombofílicos o se haya iniciado un tratamiento anticoagulante, el uso de TRH en dichos pacientes debe ser visto como contraindicado. Aquellas mujeres que ya se encuentran bajo tratamiento anticoagulante requieren una cuidadosa consideración de la relación beneficio-riesgo de uso de la TRH.

El riesgo de VTE puede aumentar transitoriamente con la inmovilización prolongada, trauma mayor o cirugía mayor. Como sucede en todos los pacientes posoperatorios, se debe prestar especial atención a las medidas profilácticas para prevenir la VTE después de la cirugía. Cuando después de una cirugía programada se requiere inmovilización prolongada, particularmente cirugía abdominal u ortopédica en las extremidades inferiores, se debe considerar la suspensión transitoria de la TRH cuatro a seis semanas antes, si fuera posible. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer se encuentre completamente movilizada.

Si se desarrolla VTE después de iniciar la terapia, EVOREL® debe discontinuarse. Se debe informar a las pacientes que se comuniquen con su médico inmediatamente cuando observan un síntoma tromboembólico potencial (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).



0640

Enfermedad de la arteria coronaria (CAD)

Estrógeno sólo: los datos randomizados controlados no encontraron un aumento del riesgo de CAD (enfermedad de las arterias coronarias) en mujeres histerectomizadas que usan terapia con estrógeno solo. Hay indicio de que la iniciación de la terapia con estrógeno solo para la menopausia prematura puede reducir el riesgo de CAD.

Terapia combinada de estrógeno-progestágeno: el riesgo relativo de CAD durante el uso de HRT con estrógeno-progestágeno combinado aumenta levemente. El riesgo absoluto de CAD depende fuertemente de la edad. El número de casos extra de CAD debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero se elevará con la edad más avanzada.

Accidente cerebrovascular

Un gran ensayo clínico randomizado [Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) – ensayo] halló, como resultado secundario, un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres sanas durante el tratamiento con estrógenos conjugados combinados continuos y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Para las mujeres que no usan TRH, se estima que la cantidad de casos de accidentes cerebrovasculares que ocurrirán durante un período de 5 años es de aproximadamente 3 cada 1000 mujeres entre 50 y 59 años de edad y 11 cada 1000 mujeres entre 60 y 69 años de edad. Se estima que para las mujeres que usan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, la cantidad de casos adicionales será entre 0 y 3 (mejor estimación = 1) cada 1000 usuarias entre 50 y 59 años de edad y entre 1 y 9 (mejor estimación = 4) cada 1000 usuarias entre 60 y 69 años de edad. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

La terapia combinada de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo está asociada con un incremento de hasta 1,5 veces del riesgo de ataque isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad ni el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, debido a que el riesgo basal de ataque depende fuertemente de la edad, el riesgo general en mujeres que usan HRT se incrementará con la edad.

Demencia

El uso de HRT no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia del aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a usar de manera continua HRT combinada o con estrógeno solo después de los 65 años de edad.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL
0640



EVOREL® no debe utilizarse como método anticonceptivo.

EVOREL® debe mantenerse alejados de los niños y mascotas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las drogas que inducen la actividad microsomal de la enzima hepática pueden alterar el metabolismo de estrógeno. Ejemplos de dichas drogas son los barbituratos, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, fenilbutazona, rifampicina, rifabutina y ciertos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, si bien son conocidos como fuertes inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por el contrario exhiben propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. El metabolismo de la droga puede verse afectado por las preparaciones derivadas de plantas de St John (*Hypericum perforatum*), las cuales inducen cierta isoenzima del citocromo P450 en el hígado (por ejemplo, CYP 3A4) así como también la Glucoproteína-P. La inducción de las isoenzimas del P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas del componente estrogénico de EVOREL®, produciendo posiblemente una disminución en los efectos terapéuticos y sangrado inesperado. Con la administración transdérmica, se evita el efecto de primer paso en el hígado y, de esta manera, los estrógenos aplicados por vía transdérmica podrían estar menos afectados por los inductores enzimáticos que las hormonas orales.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD:

Datos de Seguridad Preclínica

Estradiol es el estrógeno natural en humanos y animales. El etinil estradiol (EE), un estrógeno sintético ampliamente usado, es muy similar al estradiol desde el punto de vista de la acción estrogénica pero de potencia más alta y por lo tanto potencialmente más tóxico que el estradiol. Se han llevado a cabo estudios de toxicidad aguda de EE en ratones, ratas y perros. Los valores DL50 en ratas fueron calculados como 5,3 g/kg para los machos y 3,2 g/kg para las hembras. En el perro, después de dosis únicas de hasta 5,0 g/kg, no se observó mortalidad. Estas dosis representan aproximadamente 50.000 a 78.000 veces la dosis clínica proyectada. En estudios crónicos y de carcinogenicidad de estrógenos en roedores, se observó una exageración de los

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

efectos farmacológicos. En estudios de toxicidad crónica administrada las diferencias entre especies con respecto a la regulación hormonal y metabolismo son cruciales. Por lo tanto, la extrapolación de estudios en animales a la situación humana requiere una cuidadosa consideración de las diferencias entre especies. El estradiol no indujo aberraciones cromosómicas en células de la médula ósea de ratones tratados in vivo. Se encontraron nucleótidos inusuales en el ADN del riñón de los hámsters tratados. Éste indujo micronúcleos pero no aneuploidia, aberraciones cromosómicas ni intercambios de cromátidas hermanas en células humanas in vitro. En células de roedores indujo aneuploidea y síntesis de ADN no programada pero no fue mutagénico y no indujo rupturas de las hebras de ADN o intercambios de cromátidas hermanas. No fue mutagénico para las bacterias. Existen diversos estudios que muestran efectos embriotóxicos de estrona en ratas y ratones y reducciones de fertilidad dependientes de la dosis en ratas. Estos efectos están evidentemente conectados con la acción hormonal

Se han llevado a cabo estudios de toxicología con EVOREL[®] y estudios que involucraban irritación dérmica subcrónica en conejos y tests de sensibilización dérmica en cobayos.

Los estudios muestran que el parche transdérmico con estradiol es irritante y que el estradiol contribuye a la irritación. Se reconoce que los estudios de prueba en conejos predicen la irritación dérmica que se produce en humanos.

La prueba de sensibilización dérmica muestra que EVOREL[®] no es un sensibilizador dérmico.

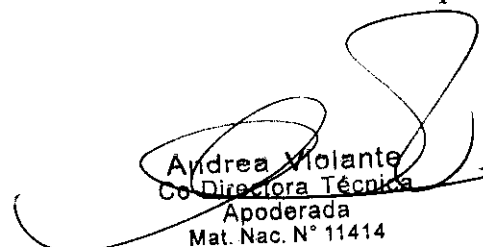
Embarazo y Lactancia

El uso de EVOREL[®] está contraindicado durante el embarazo y el período de lactancia.

Si queda embarazada durante la medicación con EVOREL[®], el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinarias

No existen datos conocidos sobre los efectos de EVOREL[®] sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinarias.



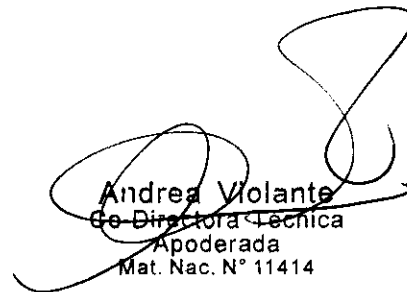
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

REACCIONES ADVERSAS:

Datos del Ensayo Clínico

La seguridad de EVOREL[®] fue evaluada en 102 sujetos que participaron en un estudio clínico multicéntrico, a doble ciego, randomizado con control de placebo (N93-012) de EVOREL[®]. Las reacciones adversas a la droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con EVOREL[®] y con una incidencia mayor que en los sujetos tratados con placebo se muestran en la Tabla 1.

9/,



Andrea Violante
Ge-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 1. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos tratados con EVOREL[®] y con una Incidencia Mayor que en los Sujetos tratados con Placebo en un Ensayo Clínico a Doble Ciego con Control de Placebo de EVOREL[®]

Clase de Sistema Orgánico Reacción Adversa	EVOREL[®] % (N=102)	Placebo % (N=52)
Infecciones e Infestaciones		
Candidiasis genital	8.8	0
Trastornos del Sistema Inmune		
Hipersensibilidad	2.9	1.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Dolor de Cabeza	20.6	19.2
Mareo	1.0	0
Trastornos Cardíacos		
Palpitaciones	1.0	0
Trastornos Gastrointestinales		
Flatulencia	4.9	0
Diarrea	1.0	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Prurito	3.9	1.9
Rash	2.9	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Mialgia	5.9	0
Artralgia	2.0	0
Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios		
Dolor en los pechos	12.7	3.9
Metrorragia	6.9	1.9
Dismenorrea	2.9	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración		
Dolor	7.8	3.9
Edema periférico	5.9	1.9
Edema generalizado	3.9	1.9
Edema	2.9	0
Investigaciones		
Aumento de peso	3.9	0

Las reacciones adversas a la droga no informadas en la Tabla 1 que fueron informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con EVOREL[®] (2584) en 15 ensayos clínicos de EVOREL[®] se muestran en la Tabla 2.

83

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N.º 11414

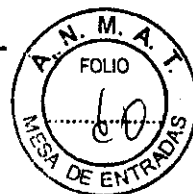


Tabla 2. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos tratados con EVOREL[®] - en 15 Ensayos Clínicos de EVOREL[®]

Clase de Sistema Orgánico Reacción Adversa	EVOREL[®] % (N=2584)
Trastornos Gastrointestinales	
Nauseas	2.4
Dolor abdominal	1.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración	
Rash en el lugar de la aplicación *	20.8 [#]
Prurito en el lugar de la aplicación *	19.8 [#]
Eritema en el lugar de la aplicación *	8.5 [#]
Reacción en el lugar de la aplicación	3.3
Edema en el lugar de la aplicación *	1.6 [#]

* Signos y Síntomas descubiertos mediante interrogatorio (registrados como sí/no) en 8 ensayos clínicos de EVOREL[®].

Porcentajes basados en N=1739 en 8 ensayos clínicos de EVOREL[®].

Las ADRs informadas por $< 1\%$ de los sujetos tratados con EVOREL[®] (N=2584) en el conjunto de datos del ensayo clínico mencionado anteriormente se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones Adversas a la Droga Informadas por $< 1\%$ de los Sujetos tratados con EVOREL[®] en 15 Ensayos Clínicos de EVOREL[®]

Clase de Sistema Orgánico Reacción Adversa
Neoplasias Benignas, Malignas y No especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos)
Cáncer de mamas
Trastornos del Sistema Nervioso
Epilepsia
Trastornos Vasculares
Trombosis

21

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Datos Posteriores a la Comercialización

Las reacciones adversas a la droga identificadas en primer lugar durante la experiencia posterior a la comercialización con estradiol están incluidas en la Tabla 4. En la tabla, las frecuencias se propocionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Muy raro	$< 1/10.000$, incluyendo informes aislados
Desconocido	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En la Tabla 4, las ADRs se presentan por categoría de frecuencia en base a la incidencia en los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, si se conocen, respectivamente.

93



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL
0640



Tabla 4. Reacciones Adversas a la Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Estradiol por Categoría de Frecuencia Estimada a partir de los Datos de Ensayos Clínicos o Estudios Epidemiológicos

Neoplasias Benignas, Malignas y No especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos)

Desconocido Cáncer endometrial

Trastornos Psiquiátricos

Común Estado depresivo

Trastornos del Sistema Nervioso

Común Migraña

Desconocido Accidente cerebrovascular

Trastornos Cardíacos

Desconocido Infarto de miocardio

Trastornos Vasculares

Desconocido Trombosis venosa profunda

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Desconocido Embolismo pulmonary

Trastornos Gastrointestinales

Raro Distensión abdominal

Hepatobiliary Disorders

Raro Colelitiasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Desconocido Angioedema

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios

Poco común Distensión mamaria

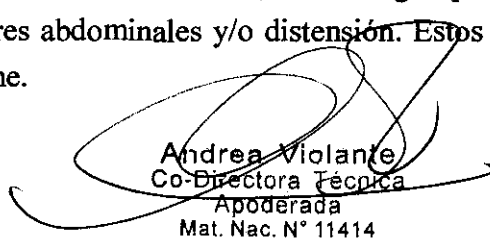
Durante la vigilancia post-marketing hasta la fecha, no se han informado otras reacciones adversas de la droga más allá de aquellas identificadas dentro de este documento.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

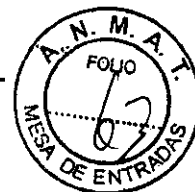
Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, hemorragia por supresión, sensibilidad en las mamas, calambres abdominales y/o distensión. Estos síntomas se pueden revertir removiendo el parche.

81


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ORIGINAL

0640



Incompatibilidades

No se deben aplicar cremas, lociones o polvos sobre el área de piel donde se aplicó el parche para evitar la interferencia con las propiedades adhesivas de EVOREL®.

Precauciones especiales para su almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente o a menos de 25°C, en la caja original

Mantener alejado del alcance de los niños. Esto también se aplica a los parches utilizados y descartados.

Presentaciones:

Cada envase contiene 8 parches en sobres individuales recubiertos con una lámina. El sobre comprende una lámina de cuatro capas que incluye una barrera de aluminio para la humedad y superficie exterior de papel.

Instrucciones de Uso/Manejo

Los parches deben ser doblados y descartados en el recipiente para residuos (no arrojar por el inodoro), y deben mantenerse alejado del alcance de los niños.

Director Técnico: Miguel A Larroca, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 40439

Elaborado bajo licencia de CILAG AG, SCHAFFHAUSEN, SUIZA.

IMPORTADO POR JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.R.L., Mendoza 1259 – 1428- Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:

A small, stylized handwritten mark or signature.

A large, stylized handwritten signature of Andrea Violante.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414