



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

DISPOSICIÓN N° **1297**

BUENOS AIRES, **12 FEB. 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013216-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg (como hemidrato de estradiol) aprobada por Certificado N° 51.877.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

*AmS
H*



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

DISPOSICIÓN N° **1297**

Que a fojas 194 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg (como hemidrato de estradiol), aprobada por Certificado N° 51.877 y Disposición N° 7910/04, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 104 a 120, 134 a 150 y 164 a 180, para los prospectos, de fojas 121, 151 y 181, para los rótulos y de fojas 122 a 133, 152 a 163 y 182 a 193, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7910/04 los prospectos autorizados por las fojas 104 a 120, los

UP
CM
H



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

DISPOSICIÓN N° **1297**

rótulos autorizados por las fojas 121 y la información para el paciente autorizada por las fojas 122 a 133, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.877 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013216-15-1

DISPOSICIÓN N°

1297

Jfs


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1297** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.877 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ANGELIQ / DROSPIRENONA - ESTRADIOL
 Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2,0 mg - ESTRADIOL 1,0 mg (como hemidrato de estradiol).

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6910/15.	Prospectos de fs. 104 a 120, 134 a 150 y, 164 a 180, corresponde desglosar de fs. 104 a 120. Rótulos de fs. 121, 151 y 181, corresponde desglosar de fs. 121. Información para el paciente de fs. 122 a 133, 152 a 163 y 182 a 193, corresponde desglosar de fs. 122 a 133.

UP
M

#



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.877 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de. **12.FEB. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-013216-15-1

DISPOSICIÓN N° **11297**

Jfs

CP

DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

M

PROYECTO DE RÓTULO

1297



ANGELIQ®

DROSPIRENONA- ESTRADIOL

12 FEB. 2016

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

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

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

POSOLÓGIA

Según prescripción médica.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania. Elaborado en Bayer Weimar GmbH und Co.KG – Weimar, Alemania y acondicionado por Bayer Pharma AG – Berlín, Alemania
Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
MEDICADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

1297

PROYECTO DE PROSPECTO

ANGELIQ®

DROSPIRENONA- ESTRADIOL

Comprimidos recubiertos



VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

INDICACIONES

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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos combinados

Código ATC: G03FA17

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

• Efectos del estradiol

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

De todos los estrógenos fisiológicos, el estradiol es el más potente con la más alta afinidad por

Angeliq_CCDS

RICARDO GUTIERREZ
SILVIA FABRIZO

INDUSTRIA BRASILEÑA S.A.
RICARDO GUTIERREZ
VERÓNICA CASAPAS
COMERCIALIZADORA TÉCNICA
Mantenedor de la línea 13118

Página 1 de 30



el receptor de estrógenos. Se incluyen entre los órganos diana de los estrógenos en particular al útero, al hipotálamo, la hipófisis, la vagina, las mamas y a los huesos (osteoclastos).

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

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

Después de un año de tratamiento con Angeliq los cambios promedio en los niveles de colesterol-HDL fueron pequeños, con un ligero aumento del 1,1% para la combinación con 1mg de DRSP, y con una ligera disminución del 1,6% (combinación con 2 mg de DRSP). Los niveles séricos de colesterol-LDL se redujeron en promedio un 14% (2 mg de DRSP) comparando con una disminución del 9% que se obtiene después de un año de tratamiento con 1 mg E2 sólo. Las combinaciones con DRSP parecieron atenuar el aumento de los niveles de triglicéridos causados por el tratamiento con 1 mg de E2 solo. Después de un año de tratamiento con 1 mg de E2, los niveles de los triglicéridos de los pacientes fueron en promedio aproximadamente 18% mayores al valor inicial, en comparación con los aumentos medios del 5% (2 mg de DRSP) la combinación de 1 mg de E2 con DRSP.

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

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

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

• Efectos de la drospirenona (DRSP)

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

Actividad progestágena: la drospirenona es un progestógeno energético con un efecto inhibitor central del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En las mujeres fértiles, la drospirenona ejerce un efecto anticonceptivo; la ovulación se inhibe cuando la drospirenona es administrada como monodroga. La dosis umbral de drospirenona para la inhibición de la ovulación es de 2 mg/día.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASAR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



La transformación completa de un endometrio estimulado estrogénicamente se produce después de una dosis de 4 o 6 mg/día durante 10 días (= 40 a 60 mg por ciclo).

Angeliq es una terapia combinada continua de reemplazo hormonal que se administra con la intención de evitar el sangrado por privación asociado con una TRH cíclica o secuencial. Durante los primeros meses de tratamiento el sangrado y manchado son bastante frecuentes, pero disminuyen con el tiempo. Con Angeliq (2mg de DRSP) la tasa de amenorrea aumentó rápidamente al 81% ya en el ciclo 6, a 86% en el ciclo 12, y a 91% en el ciclo 24.

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

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

En los estudios clínicos con Angeliq el peso corporal medio disminuyó durante el periodo de tratamiento de 12 meses en 1,1 a 1,2 kg, mientras que experimentó un aumento de 0,5 kg en los pacientes tratados únicamente con estradiol.

Las mujeres que recibieron durante un ensayo clínico drospirenona además de estradiol presentaron menor edema periférico que las tratadas solamente con estradiol.

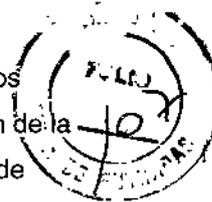
En las mujeres con angina de pecho tratadas durante 6 semanas con Angeliq (DRSP 2 mg) mejoraron la reserva de flujo coronario en adaptación al estrés (cambio relativo + 14% vs 15% del grupo placebo).

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

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

Otras propiedades:

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



Los estudios de observación y el Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos equinos conjugados (EEC) más acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción de la morbilidad del cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas sometidas a una terapia de reemplazo hormonal. En el ensayo WHI de monoterapia en la CEE no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

FARMACOCINÉTICA

- Estradiol

Absorción: el estradiol se absorbe en forma rápida y completa luego de la administración oral. Durante la absorción y el primer pasaje hepático, el estradiol experimenta una metabolización extensa, reduciendo así la biodisponibilidad absoluta de estrógeno después de la administración oral a aprox. un 5% de la dosis. Las concentraciones máximas de aprox. 16 a 22 pg/ml generalmente son alcanzadas de 2-8 horas después de la administración oral simple de Angeliq conteniendo 0,5 o 1 mg de E2 respectivamente. La ingesta de alimento no influye sobre la biodisponibilidad de estradiol comparado con la toma del medicamento con el estómago vacío.

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

El estradiol está ligado en forma no específica a la albúmina sérica, y específicamente a la globulina fijadora de hormonas sexuales. Sólo alrededor de un 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre, un 40-45% está ligado a la SHBG. El E2 administrado por vía oral induce la formación de SHBG, lo cual influye en la distribución respecto a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a la SHBG y un descenso de la fracción unida a la albúmina y de la fracción libre, que indica una no linealidad de la farmacocinética del E2 tras la ingestión de Angeliq. El volumen aparente de distribución del estradiol luego de la administración intravenosa simple es de aproximadamente 1 l/kg.

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

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



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

- Drospirenona

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

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

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

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

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

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

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

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

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis oral única de 3 mg de DRSP en combinación con 1 mg de E2 fue evaluada en 10 pacientes de sexo femenino con insuficiencia hepática moderada (Child

Angeliq_CCDS

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3052
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3052
VERONICA CASABO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 5 de 30

1297/1/07

Pugh B) y 10 mujeres sanas ajustadas por edad, peso e historia de tabaquismo. Los perfiles de las concentraciones- tiempo medio de drospirenona en suero fueron comparables en ambos grupos de mujeres durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de $C_{máx}$ y $T_{máx}$, sugiriendo que la velocidad de absorción no se afectó por la insuficiencia hepática. La media de la vida media terminal se alargó 1.8 veces y la exposición sistémica estaba aumentada unas 2 veces, correspondiente a una disminución aproximada del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la DRSP en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarias. Incluso en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a la paciente a hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Se puede concluir que la DRSP es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh B).

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la DRSP (3 mg al día durante 14 días) fue investigado en mujeres con función renal normal y con insuficiencia renal leve y moderada. En el estado de equilibrio del tratamiento con DRSP, los niveles séricos de DRSP en el grupo con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina CL_{Cr} , 50-80 ml/min) fueron comparables a los del grupo con función renal normal (CL_{Cr} , > 80 ml/min). Los niveles séricos de DRSP fueron en promedio 37% mayores en el grupo con insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} , 30 - 50 ml/min), en comparación con los del grupo con función renal normal. El análisis de regresión lineal de los valores del AUC (0-24h) de la DRSP en relación con la depuración de creatinina reveló un aumento del 3.5%, con una reducción de 10 ml/min de la depuración de creatinina. No es de esperar que este leve aumento tenga relevancia clínica.

Grupos étnicos

Se estudió el impacto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la DRSP (1-6 mg) y etinilestradiol (0.02 mg) después de la administración oral diaria única y repetida a mujeres jóvenes y sanas de raza blanca y japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y de raza blanca no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la DRSP y el etinilestradiol.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA:

Los datos no clínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. Se realizaron estudios de toxicidad animal para estimar el riesgo humano para la drospirenona y en algunos casos en combinación con etinilestradiol, pero no con 17 β -

Angeliq_CCDS 11

RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARDO de 30
CO-DIRECTORA TÉCNICA/
MATRICULA PROFESIONAL 12



estradiol. Cabe esperar que la combinación con 17 β -estradiol produzca modulaciones de los efectos de la drospirenona similares desde el punto de vista cualitativo a las observadas en combinación con etinilestradiol. Por lo tanto no se espera información nueva relevante para la evaluación de la seguridad en seres humanos procedente de nuevos estudios en animales con la combinación de DRSP y 17 β -estradiol.

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

Carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas no indicaron potencial tumorigeno. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad

Los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenicidad y la evaluación de los efectos de DRSP sola o de la combinación de DRSP y etinilestradiol sobre la fertilidad de los animales progenitores, el desarrollo fetal, la lactancia y la capacidad reproductora de la descendencia no indicaron que exista riesgo de efectos adversos en los seres humanos tras el uso recomendado del preparado. En particular, el efecto feminizante observado en fetos macho de rata tras el tratamiento de hembras gestantes durante la fase sensible de la diferenciación sexual del feto no suscita preocupación con respecto a la evaluación de la seguridad en seres humanos, pues solo se produjo después de exposiciones a DRSP sustancialmente superiores a las observadas en las usuarias de Angeliq.

Mutagenicidad

Aunque en estudios *in vitro* e *in vivo* realizados con ratas se observaron interacciones entre la DRSP y el ADN de las células hepáticas, lo que indica que existe un potencial genotóxico, no se observaron dichos hallazgos en células hepáticas humanas *in vitro*. Además las pruebas de mutagenicidad no indicaron que el compuesto tenga un potencial mutagénico. Por consiguiente, según el actual estado de los conocimientos no cabe deducir un potencial mutagénico relevante de esta información.

DOSIFICACIÓN Y EMPLEO

Modo de administración: vía oral.

¿Cómo comenzar Angeliq?

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

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

Posología

Se toma un comprimido por día.

Administración

Cada blister contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CÁSTRO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13.119

M



- trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales alteraciones,
- hipertrigliceridemia severa,
- riesgo alto de trombosis venosa o arterial,
- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO

Angeliq no puede usarse como anticonceptivo.

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio / riesgo para el tratamiento de la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas frecuentes e inusualmente intensas o migrañosas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitores de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presente por primera vez durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales en una ocasión anterior.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio / riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia. Se debe considerar un mayor riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presentan un factor de riesgo aislado de mayor severidad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que una simple sumatoria de factores de riesgo. La TRH no debe ser indicada cuando exista una evaluación negativa de los beneficios / riesgos.

- Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime sobre el posible papel de las varices en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

- Tromboembolismo Arterial

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA BAYER

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA BAYER



Dos grandes estudios clínicos que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) en forma combinada continua evidenciaron un posible incremento en el riesgo de enfermedad coronaria (EAC) durante el primer año de utilización así como ausencia de beneficios luego de ese tiempo. Otro gran estudio clínico empleando estrógenos equinos conjugados solos mostró una potencial reducción del índice de enfermedad coronaria en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total estudiada. Adicionalmente, 2 grandes estudios clínicos empleando EEC solos o asociados a AMP, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40% (resultado secundario). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia de reemplazo hormonal o a otras vías de administración de esta terapia.

- Enfermedades de la vesícula biliar

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

- Demencia

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

Tumores:

- Cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

Angeliq_CCDS 11

AYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
STEVIA FABRIZIO
ARODERADA

AYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CRAGGIO de 30
CO-DIRECTORA TECNICA/
MATRICULA PROFESIONAL 19119



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

- Cáncer de ovario

El cáncer de ovario aparece con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de contraer cáncer de ovario se ve ligeramente aumentado en pacientes bajo tratamiento con TRH, en comparación con mujeres que nunca se han sometido a la TRH (estudios prospectivos: RR de 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR de 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). Las mujeres en tratamiento con TRH en curso presentaron un riesgo de cáncer de ovario aumentado (RR de 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios, que incluyen ensayos controlados, aleatorizados, como por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, si bien el efecto de la duración de la exposición no se mostró de manera consistente, es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

- Hiperplasia de endometrio

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Los estudios sugieren que la adición apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento en el riesgo. La adición de drospirenona se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial que ocasionan los estrógenos.

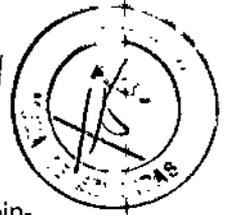
- Tumores hepáticos

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

Otras condiciones

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

Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial. En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Solo cabe suponer un riesgo de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico



antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examen y consulta médica

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



INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales, que pueden producir una mayor eliminación de las hormonas sexuales y, por consiguiente, cambios en el perfil del sangrado uterino o reducción del efecto terapéutico. La inducción enzimática se puede observar después de unos días de tratamiento, mientras que la inducción máxima se observa generalmente en el plazo de unas semanas. Luego del cese del tratamiento con el medicamento, la inducción de las enzimas puede continuar durante 4 semanas.

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

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

Sustancias con efectos variables en la depuración de las hormonas sexuales, p.ej.:

Cuando se administran concomitantes con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno o ambos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de las hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos)

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

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

Interacción con alcohol:

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

Efecto de Angeliq con otros medicamentos

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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA/
MATRICULA PROFESIONAL 1311



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

Interacción farmacodinámica con los agentes antihipertensivos y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs): las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y con agentes antihipertensivos como p.ej. inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida pueden presentar una reducción adicional de la presión arterial. Es improbable que el empleo combinado de Angeliq con AINEs o agentes antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos 3 tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Otras formas de interacción:

Interacción con pruebas de laboratorio

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

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

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

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

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

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

EFFECTOS SECUNDARIOS

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

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONA 14 de 30

1297



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

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

Tabla con reacciones adversas

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

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

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Trastornos psiquiátricos		Labilidad emocional	
Trastornos del Sistema Nervioso		Migraña	
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos* venosos y arteriales
Trastornos gastrointestinales		Dolores gastrointestinales y abdominales	
Trastornos en el Sistema Reproductivo y mamas	Dolor de mamas*** y sangrado en el tracto genital femenino	Pólipo cervical	Cáncer de mama**

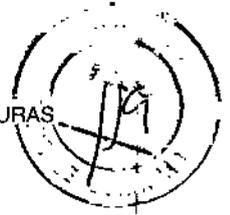
Las reacciones adversas en estudios clínicos fueron definidas utilizando el diccionario MedDRA (la versión 13.0).

Diferentes términos MedDRA que representan el mismo fenómeno médico, han sido agrupados juntos como reacciones adversas simples para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

M

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



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

"Eventos tromboembólicos venosos y arteriales" resumidos por las Agrupaciones de rotulado médico:
Oclusión venosa periférica, trombosis y embolismo/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolismo e infarto/ infarto de miocardio/ infarto cerebral y accidente cerebro vascular no especificado como hemorragia.

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

*** Incluye molestia en las mamas.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

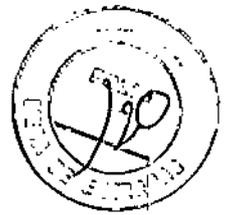
Reacciones adversas con baja frecuencia o con inicio retrasado de síntomas, se considera que están relacionadas al grupo de productos de terapia de reemplazo hormonal combinada continua, las cuales se detallan a continuación:

Tumores

- Tumores hepáticos (Benignos o malignos).
- Esteroides sexuales tienen influencia en condiciones malignas o pre malignas (esto constituye una contraindicación para el uso de Angeliq)
- En estudios epidemiológicos, se asoció la TRH solo con estrógenos así como con estrógenos y progestágenos combinados a un riesgo ligeramente aumentado de contraer cáncer de ovario. Es posible que el riesgo sea más relevante con el uso a largo plazo (varios años) (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Otras condiciones

- Enfermedad en la vesícula biliar (Los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis).
- Demencia (hay evidencia limitada obtenida de estudios clínicos con preparaciones que contienen estrógenos equinos conjugados, que el tratamiento hormonal puede incrementar el riesgo de una probable demencia si es iniciado en mujeres de 65 años o mayores. Se ha observado en otros estudios, que el riesgo puede ser disminuido si el tratamiento es iniciado en la menopausia temprana. Se desconoce si estas conclusiones también se extienden a otros productos de TRH).
- Cáncer endometrial (Estudios han sugerido que la apropiada adición de progestágenos elimina el aumento del riesgo resultante del uso de estrógenos sin oposición).
- Hipertensión (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada).
- Trastornos de la función hepática.
- Hipertriglicemia (El uso de TRH incrementa el riesgo de pancreatitis).
- Modificaciones en la tolerancia a la glucosa o efectos sobre la resistencia periférica a la insulina



- Aumento de tamaño de fibromas uterinos.
- Reactivación de la endometriosis.
- Prolactinoma (Riesgo o agravamiento de la hiperprolactinemia o inducción del crecimiento del tumor).
- Cloasma.
- Ictericia y/ o prurito relacionado a la colestasis.
- Presencia o deterioro de las condiciones para las cuales el uso de TRH no es concluyente: epilepsia, enfermedad mamaria benigna, asma, porfiria, lupus sistémico eritematoso, otoesclerosis, corea menor.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema.
- Hipersensibilidad (Incluyendo síntomas como rash y urticaria).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

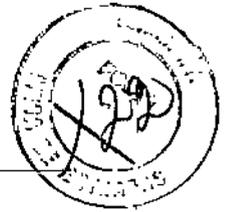
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



Información para el paciente

ANGELIQ®

DROSPIRENONA- ESTRADIOL

Comprimidos recubiertos

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

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

Si presenta cualquier evento adverso, consulte con su médico o farmacéutico. Eso incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

En este prospecto

1. ¿Qué es Angeliq y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar Angeliq?
3. ¿Cómo tomar Angeliq?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Angeliq
6. Contenido del envase e información adicional

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

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

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

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

Algunas mujeres tienen más probabilidad que otras de presentar osteoporosis en etapas posteriores de la vida, dependiendo de su historia clínica y estilo de vida. Si es apropiado, se le puede prescribir Angeliq para prevenir la osteoporosis. Su médico podrá aconsejarle en más detalle.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Angeliq_CCDS 11

Angeliq contiene los dos tipos de hormonas que se pierden durante el climaterio (también conocido como la menopausia o el cambio de vida): estradiol y progestágeno. Reemplaza a ambas hormonas aunque el cambio de vida es natural, con frecuencia origina síntomas molestos, que están relacionados con la pérdida gradual de las hormonas producidas por los ovarios.

Además, la pérdida de las hormonas producidas por los ovarios ocasiona adelgazamiento de los huesos. En algunas mujeres este efecto puede ser amplio (osteoporosis post-menopáusica), resultando en fracturas de los huesos en etapas posteriores de la vida. Se sabe de los estudios clínicos con preparados de reemplazo hormonal que el tratamiento a largo plazo reduce el riesgo de fracturas óseas.

Angeliq proporciona un efecto positivo sobre el bienestar y la calidad de vida, según se evaluó por el *Women's Health Questionnaire*. Las mejorías principales se observaron en los síntomas somáticos, la ansiedad y el temor y las dificultades cognitivas.

Además, estudios clínicos sugieren que puede reducirse el riesgo de padecer cáncer del intestino grueso (colon) en mujeres después de la menopausia (después de la última menstruación).

La hormona estrogénica (es decir, el principio activo estradiol) previene o alivia síntomas molestos (síntomas climatéricos). La adición continua de la hormona progestágena (es decir, el principio activo DRSP) evita el engrosamiento del recubrimiento interno del útero y produce la reducción (y en la mayoría de las mujeres la eliminación posterior) de un sangrado similar a la menstruación.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR ANGELIQ?

Su médico le hará exámenes ginecológicos, de mamas, presión sanguínea y otras exploraciones, si es preciso. Si usted padece alguna enfermedad hepática, su médico le realizará controles periódicos de la función hepática.

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

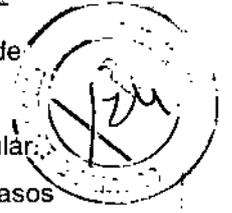
No tome Angeliq

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

- Si tiene sangrado vaginal no especificado.
- Si tiene o se sospecha que padece cáncer de mama.
- Si tiene o se sospecha que padece otros tumores malignos influenciados por hormonas sexuales.
- Si tiene o ha tenido tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Si tiene una enfermedad hepática severa.

Angeliq_CCDS 1
BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3852
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3852
 VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119



- Si tiene o ha tenido una enfermedad renal severa y los valores de laboratorio de función renal todavía no han vuelto a la normalidad.
- Si ha tenido recientemente un infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular.
- Si tiene o ha tenido trombosis (la formación de un coágulo de sangre) en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si tiene un alto riesgo de trombosis arterial o venosa.
- Si tiene niveles extremadamente altos de triglicéridos (tipo especial de los lípidos) en sangre.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si usted es alérgica a cualquiera de los componentes de Angeliq (ver **Contenido de Angeliq**).

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

Advertencias y precauciones. Tenga especial cuidado con Angeliq

Antes de empezar a usar Angeliq

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

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

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

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo análisis de sangre periódicos para determinar sus niveles de hormona [prolactina]) si la paciente tiene un tumor benigno (adenoma) del lóbulo anterior de la glándula hipófisis (una pequeña glándula en la base del cerebro).

Si la TRH se usa en presencia de cualquiera de las situaciones expuestas a continuación, deberá ser mantenida en estrecha observación. Su médico puede explicarle esto.

Por tanto, informe a su médico antes de empezar a usar Angeliq si

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

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

M



Este riesgo aumenta con la edad y también puede ser mayor si:

- usted o algún familiar directo ha tenido trombosis en los vasos sanguíneos de las piernas o de los pulmones;
- tiene exceso de peso;
- tiene venas varicosas.
- usted ya está tomando Angeliq, comuníquese a su médico con la debida anticipación cualquier hospitalización o cirugía previstas. Esto se debe a que el riesgo de presentar trombosis venosa profunda puede estar temporalmente aumentado como resultado de cirugía, lesiones serias o inmovilización.
- usted padece una enfermedad renal leve a moderada y está en tratamiento farmacológico (fármacos ahorradores de potasio). En este caso comuníquese a su médico qué tipo de fármacos está tomando. Él podrá aconsejarte en más detalle.
- tiene miomas uterinos;
- usted tiene, o ha tenido, endometriosis (la presencia de tejido de recubrimiento de la cavidad uterina en lugares del cuerpo en los que no se encuentra normalmente);
- padece enfermedad del hígado o de la vesícula biliar;
- ha tenido ictericia durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales;
- padece diabetes;
- tiene niveles sanguíneos elevados de triglicéridos (un tipo especial de lípidos en la sangre);
- tiene la presión arterial alta;
- tiene o ha tenido cloasma (manchas amarillo-parduzcas en la piel); si fuera así, evite la exposición excesiva al sol o a la radiación ultravioleta.
- padece epilepsia;
- tiene mamas dolorosas o nodulares (enfermedad benigna de las mamas);
- padece asma;
- padece migraña;
- tiene una enfermedad hereditaria llamada porfiria;
- padece sordera hereditaria (otosclerosis);
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES; una enfermedad inflamatoria crónica);
- tiene, o ha tenido, corea menor (enfermedad con movimientos anormales);
- padece angioedema hereditario (episodios de hinchazón en partes del cuerpo, tales como manos, pies, cara, vías respiratorias, que son ocasionados por un defecto en el gen que controla una proteína de la sangre llamada inhibidor de C1). La hormona estradiol presente en Angeliq puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario.
- tiene 65 años de edad o más al iniciar la TRH. La razón es que existe evidencia limitada a partir de estudios clínicos que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de una pérdida significativa de habilidades intelectuales tales como la capacidad de memoria (demencia).

TRH y cáncer

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APROBADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13719



- Cáncer endometrial

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

- Cáncer de mama

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

Se observan aumentos similares de diagnóstico de cáncer de mama p. ej., con el retraso de la menopausia natural, el consumo de alcohol o exceso de peso severo (obesidad). La TRH puede cambiar el aspecto de la imagen tomada en mamografía (aumenta la densidad de las imágenes mamográficas). Esto puede dificultar la detección mamográfica de cáncer de mama en algunos casos. Por lo tanto, su médico puede elegir emplear otros métodos de detección de cáncer de mama.

- Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es menos frecuente que el cáncer de mama.

Algunos estudios observacionales muestran un riesgo general ligeramente mayor de desarrollar cáncer de ovario en mujeres que se han tratado con TRH, en comparación con las mujeres que nunca se han tratado con TRH. En las mujeres que actualmente usan TRH, este riesgo se vio aún más aumentado.

Estas asociaciones no se observaron en todos los estudios.

No se cuenta con evidencia consistente sobre el hecho de que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario esté relacionado con el uso de la TRH. Sin embargo, es posible que el riesgo sea más relevante con el tratamiento a largo plazo (durante varios años).

- Tumor hepático

Durante o después del tratamiento con sustancias hormonales, tales como las contenidas en Angeliq, se han presentado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos y más raramente aún, tumores hepáticos malignos. En casos aislados, la hemorragia de estos tumores en la cavidad abdominal puede representar un riesgo para la vida. Aunque tales eventos son extremadamente improbables, usted debería informar a su médico sobre cualquier sensación inusual en la parte superior de su abdomen que no desaparezca en poco tiempo.

Motivos para interrumpir inmediatamente Angeliq

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

- un primer ataque de migraña (típicamente un dolor de cabeza pulsátil y náusea, precedido por trastornos visuales);



- empeoramiento de una migraña preexistente, cualquier dolor de cabeza inusualmente frecuente severo;
- trastornos súbitos de la visión o de la audición;
- inflamación de las venas (flebitis).

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

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

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

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

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

Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Informe a su médico si tiene 65 años o más (ver "Advertencias y precauciones")

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Otros medicamentos y Angeliq

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso medicamentos de venta libre. Informe también a otros médicos o dentistas que le prescriban algún otro medicamento (o al farmacéutico dispensador) que usted toma Angeliq.

Algunos medicamentos:

- pueden influir en los niveles sanguíneos de Angeliq,
- pueden impedir que la TRH actúe adecuadamente
- pueden ocasionar sangrado inesperado.

BAYER S.A.
RICARDO CORTIÑEROS 9652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Angeliq_CCDS 11

BAYER S.A.
RICARDO CORTIÑEROS 9652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAYAGÜEZ, PUERTO RICO 00981



Estos medicamentos incluyen:

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

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

Angeliq con el alcohol

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

Pruebas de laboratorio

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

Embarazo

Angeliq no debe tomarse por mujeres embarazadas.

Sin embargo, observaciones han demostrado que las hormonas esteroideas (como por ejemplo, los principios activos en Angeliq) no parecen aumentar el riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que habían utilizado tales hormonas antes del embarazo o inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿CÓMO TOMAR ANGELIQ?

Lo siguiente se aplica a Angeliq a menos que se prescriba de otro modo por su médico.

¡Observe estas instrucciones de uso, de lo contrario no se beneficiará plenamente de Angeliq!

Angeliq_CCDS
 RIGARDO GUTIERREZ 3852
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

RAVVA S.A.
 RIGARDO GUTIERREZ 3852
 PÁGINA 25 de 30
 CASAPO
 ORA FÓNICA
 PROFESIONAL 13119



- **¿Cómo y cuándo se debe tomar Angeliq?**

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

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

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

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

- **¿Cuánto tiempo se debe tomar o utilizar Angeliq?**

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

Si toma más Angeliq del que debiera

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar Angeliq

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

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

Si deja de tomar Angeliq

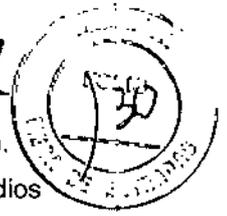
Si no toma Angeliq durante varios días, puede tener sangrado irregular.

Si su patrón de sangrado parece diferente

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

DAVER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

DAVER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



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

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

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

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

- **Resumen de posibles eventos adversos**

Los efectos adversos serios asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal, así como los síntomas relacionados, se describen en "Advertencias y precauciones".

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

Los eventos adversos más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado vaginal (sangrado del tracto genital femenino) y dolores abdominales.

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

Los eventos adversos serios son coágulos de sangre, así como cáncer de mama.

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

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

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas)

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

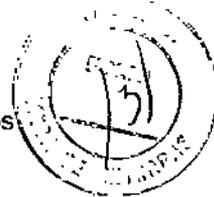
- labilidad emocional
- dolor de cabeza
- dolor abdominal
- pólipo cervical

Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 personas)

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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL



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

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

*** Incluyendo molestias en las mamas

Descripción de los eventos adversos seleccionados

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

Tumores

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

En algunos estudios, se observó cáncer de ovario un poco más frecuentemente en mujeres que se habían sometido a la TRH (ya sea TRH solo con estrógenos así como con estrógenos y progestágenos combinados). Es posible que el riesgo sea más relevante con el tratamiento a largo plazo (durante varios años).

Otras afecciones

- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.)
- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)
- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina

1297



- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravación de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma (zonas marrones o amarillentas en la piel)
- Ictericia y/o prurito (picazón severa) relacionados con colestasis (supresión del flujo biliar)
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

Si presenta algún evento adverso, informe a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de un posible evento adverso que no esté mencionado en este prospecto.

Informe también a su médico si presenta alguno de los síntomas que se exponen en "Advertencias y precauciones" y/o "Motivos para interrumpir inmediatamente Angeliq".

5. CONSERVACIÓN DE ANGELIQ

Conservar entre 15°C 30°C.

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

No utilice Angeliq después de la fecha de caducidad

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Angeliq

Angeliq 1 mg de E2/ 2 mg de DRSP: Cada comprimido recubierto de color rojo intermedio contiene: estradiol (E2) 1 mg (como hemihidrato de estradiol), drospirenona (DRSP) 2 mg
Angeliq también contiene los siguientes componentes inactivos: Lactosa monohidrato; almidón de maíz; almidón de maíz pregelatinizado; polividona; estearato de magnesio; hipromelosa; macrogol 6000; talco; dióxido de titanio; óxido férrico amarillo y/o rojo.

Aspecto de Angeliq y contenido del envase

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

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

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

© Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania. Elaborado en Bayer Weimar GmbH und Co.KG – Weimar, Alemania y acondicionado por Bayer Pharma AG – Berlín, Alemania

Angeliq_CCDS 1
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A. Página 29 de 30
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASAS
CO-DIRECTORA
MATRICULA PROFESIONA
9

1297



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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

CCDS 11

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234

Fecha de la última revisión:

M

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Angeliq_CCDS 11

F. DR. JOSÉ LUIS ROLE