



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

DISPOSICIÓN N°

1301

BUENOS AIRES, **12 FEB. 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013212-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto LINDISC 50 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL, ESTRADIOL 3,8 mg, autorizado por el Certificado N° 45.981..

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

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 de 16 de Diciembre de 2015.

UP
MA
A



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

DISPOSICIÓN N°

1301

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 92 a 110, 126 a 144 y 160 a 178, los rótulos de fojas 111, 145 y 179 e información para el paciente de fojas 112 a 125, 146 a 159 y 180 a 193, desglosando de fojas 92 a 110, 111 y 112 a 125, para la Especialidad Medicinal denominada LINDISC 50 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL, ESTRADIOL 3,8 mg, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.981 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, prospectos e información para

JP
M H



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

DISPOSICIÓN N°

1301

el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013212-15-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1301

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

UP
M

1301



12 FEB. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

LINDISC 50

ESTRADIOL

ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL.

Venta bajo receta

Elaborado en EE.UU

COMPOSICIÓN:

Cada parche transdérmico contiene:

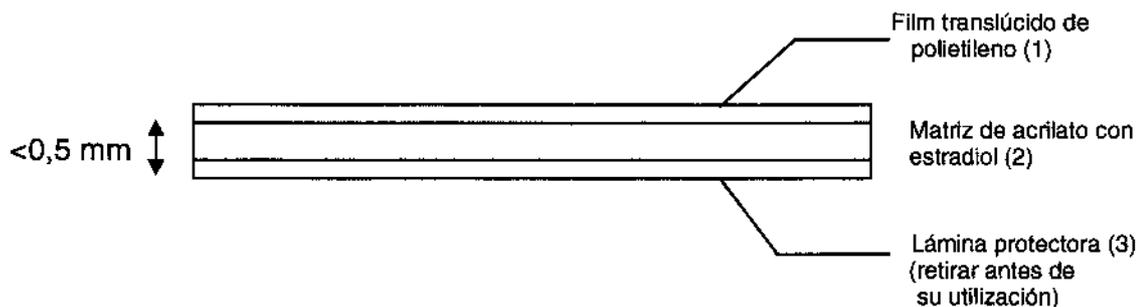
Estradiol 3,8 mg
(equivalente a 3,9 mg de hemihidrato de estradiol)
Acrilato copolímero 99,90 mg, oleato de etilo 19,25 mg, miristato de isopropilo 9,65 mg, monolaureato de glicerilo 4,80 mg, film de polietileno de baja densidad 12,50 cm², film de poliéster 12,50 cm², csp.

Tasa de liberación nominal: 50 microgramos en 24 horas.

FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de administración transdérmica compuesto por un parche que contiene estradiol en una matriz adhesiva de acrilato. La liberación transdérmica del parche se mantiene durante 7 días.

El sistema transdérmico de administración de estradiol comprende dos capas. Analizándolo desde la superficie, una vez aplicado sobre la piel, las mismas son: (1) un film translúcido de polietileno y (2) una matriz de acrílico de estradiol. La superficie adhesiva del parche se encuentra cubierta por una lámina protectora de poliéster (3), la que debe retirarse antes de su aplicación.



El componente activo del sistema es el estradiol. Los restantes componentes del sistema son farmacológicamente inactivos.

PLB_Lindisc 50_CGDS15
S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL ...

Página 1 de 34
RICARDO GUTIERREZ 3652
S.A.
Año ...

am

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de signos y síntomas de deficiencia estrogénica ocasionados por una menopausia natural o una menopausia inducida quirúrgicamente.

Prevención de osteoporosis posmenopáusica.

La estrogenoterapia sola no debe utilizarse a menos que la mujer haya sido sometida a una histerectomía. En los demás casos, se administrará todos los meses un progestágeno en dosis adecuadas durante al menos 10 a 14 días.

ACCION FARMACOLÓGICA

FARMACODINAMIA

Código ATC: G03CA03

La pérdida de la función ovárica, acompañada de una depleción en la producción de estrógenos, provoca el síndrome menopáusico, caracterizado por síntomas vasomotores-vegetativos y orgánicos. La terapia de reemplazo hormonal está dirigida a eliminar estas dolencias.

De todos los estrógenos fisiológicos, el estradiol es el más potente y el que muestra mayor afinidad con los receptores estrogénicos.

El tratamiento de largo plazo con terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha mostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres osteoporóticas.

En los órganos blanco sensibles a los estrógenos, en particular el útero, el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, la uretra, la mama y el hueso (osteoclastos), el estradiol actúa, al igual que otras hormonas esteroides, regulando la transcripción de un número limitado de genes. Después de atravesar por difusión la membrana celular, el estradiol se une, con gran afinidad, al receptor estrogénico. Una vez activado por el ligando estradiol, el complejo hormona receptor se transloca al núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta hormonal) que favorecen la transcripción de genes adyacentes. Se desconoce la cifra total de las proteínas inducidas por los estrógenos, pero se estima que oscilan entre 50 y 100.

Después de la menopausia, la producción de estradiol en la mujer sufre una importante disminución, aunque sigue existiendo cierta cantidad, sintetizada sobre todo a partir de los precursores formados en la corteza suprarrenal, por aromatización de la androstenediona y, en menor medida, de la testosterona por la enzima aromatasa, formándose así estrona y estradiol, respectivamente. La estrona es convertida en estradiol por acción de la



estradiol y estrona uniformes y constantes, dentro del rango deseado.

La altura absoluta del perfil de la concentración sérica de estradiol es directamente proporcional al área del parche. Las concentraciones séricas medias de estradiol en estado de equilibrio son de aproximadamente, 35 pg/ml (parche de 12,5 cm²).

Aproximadamente el 61% del estradiol se une en forma inespecífica a la albúmina sérica y alrededor del 37% de manera específica a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen aparente de distribución de estradiol tras una sola administración intravenosa es de 1 l/kg aproximadamente.

Metabolismo: luego de la administración transdermal, el metabolismo del estradiol a estrona y conjugados se desarrolla dentro del rango fisiológico verificado durante la fase folicular precoz del período reproductivo, indicado por una relación estradiol/estrona de aproximadamente 1. De este modo, se evitan las concentraciones excesivamente altas no fisiológicas, de estrona, debidas al intenso metabolismo de primer paso hepático que tiene lugar con las TRH orales de estradiol y que se reflejan en relaciones estradiol/estrona de tan solo 0,1.

La biotransformación y excreción del estradiol administrado transdérmicamente son semejantes a la del estradiol endógeno. El estradiol es eliminado mediante biotransformación, principalmente en el hígado, pero también extrahepática (p. ej.: intestino, riñón, músculo esquelético y órganos blanco). Este proceso implica la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y los conjugados glucurónido y sulfato de estos compuestos, que son mucho menos estrogénicos e incluso no estrogénicos.

Eliminación: la depuración sérica total de la dosis única de estradiol administrada por vía intravenosa es muy variable y oscila entre 10 y 30 ml/min/kg. Una determinada proporción de metabolitos del estradiol es excretada por la bils y se someten a la denominada circulación enterohepática. Finalmente, los metabolitos del estradiol son eliminados, principalmente conjugados, en forma de sulfatos y glucuronatos por la orina.

No se observa acumulación de estradiol o estrona tras la aplicación semanal múltiple de los parches. En consecuencia, las concentraciones séricas del estado de equilibrio de ambas sustancias son similares a las observadas tras la aplicación única.

DOSIFICACIÓN Y EMPLEO

Debe interrumpir la anticoncepción hormonal cuando comience el uso de TRH y debe aconsejar a la paciente que tome precauciones anticonceptivas no hormonales, de ser necesario



- Control de los síntomas climatéricos

El tratamiento se inicia normalmente con Lindisc 50 una vez por semana. Si se considera necesario, pueden prescribirse dos parches de Lindisc 50. Una vez establecido el tratamiento, se empleará la dosis más baja eficaz para el alivio de los síntomas.

- Prevención de la osteoporosis

La prevención de la pérdida ósea posmenopáusica debe iniciarse lo antes posible después de la menopausia. El tratamiento debe basarse en consideraciones individuales. Se recomienda el tratamiento a largo plazo.

Cómo comenzar con Lindisc 50

El tratamiento puede administrarse de modo continuo o cíclico.

El médico aconsejará si el tratamiento puede hacerse sin interrupción (continuo), o si puede interrumpirse durante 1 semana después de cada 3 semanas (cíclico).

Para cambiar a una terapia continua secuencial o cíclica se debe comenzar el día posterior a completar el régimen previo.

Para uso continuo:

Los parches deben aplicarse una vez a la semana de modo continuo; cada parche utilizado se retira después de 7 días y se coloca un parche nuevo en un lugar diferente.

Para uso cíclico:

Los parches deberán aplicarse semanalmente durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo de 7 días, en el que no se aplicará parche, antes del régimen siguiente.

Agregado de un progestágeno

La estrogenoterapia sola no debe utilizarse a menos que la mujer haya sido sometida a una histerectomía. En las mujeres que conservan el útero intacto, debe agregarse un progestágeno a Lindisc 50 durante al menos 10-14 días al mes. En el caso de los parches que liberan más de 50 µg/día, no se demostró el efecto de protección para el endometrio que brinda agregar progestágenos; no obstante ello, se sugiere el agregado de progestágeno.

Normalmente después de 2 a 3 días de finalizar el período de administración de progestágenos se produce un sangrado similar a la menstruación.

1301



Si se ha elegido un régimen de tratamiento continuo, la administración de un progestágeno puede iniciarse en un momento seleccionado arbitrariamente (p. ej.: al comienzo o al final de un mes) y debe repetirse a intervalos regulares de unas 4 semanas. Si se ha elegido un régimen de tratamiento cíclico (3 semanas), el progestágeno debe administrarse durante los últimos 10 - 14 días del ciclo.

Antes de comenzar o reanudar el tratamiento con Lindisc 50, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo guiado por las contraindicaciones y las advertencias y estos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y 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 una citología cervical de rutina.

MODO DE EMPLEO (ver información adicional: "INSTRUCCIONES PARA SU USO").

Después de retirar el revestimiento protector debe colocarse el lado adhesivo de Lindisc 50 sobre un área de la piel del tronco o zona glútea limpia y seca. Lindisc 50 no debe aplicarse sobre las mamaso en su proximidad. También debe evitarse la aplicación en áreas en las que el parche pudiera despegarse al sentarse.

Las zonas de aplicación deben rotarse; después de una semana se puede volver a aplicar un nuevo parche en un sitio usado antes. El área seleccionada debe estar libre de aceite, intacta y no irritada. Debe evitarse la línea de la cintura, ya que la ropa estrecha puede despegar el parche. El parche debe aplicarse inmediatamente después de abrir el sobre y de desprender la lámina protectora. Se debe presionar el parche firmemente en el sitio de aplicación, durante unos 10 segundos, procurando que haya un buen contacto, especialmente alrededor de los bordes. Si el parche se levanta, hay que aplicarle presión para mantener la adherencia.

El parche debe cambiarse una vez por semana.

Si el parche se aplica correctamente, la paciente puede bañarse o ducharse como de costumbre. Sin embargo, el parche puede despegarse de la piel en baños de agua muy caliente o en el sauna.

Pérdida u omisión de la colocación del parche

- En el caso de que el parche se caiga antes de completar los 7 días, podrá volver a aplicarse. Si es necesario, deberá colocarse un parche nuevo durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.

MW



- Si la paciente se olvida de reemplazar un parche, esto deberá hacerse en cuanto lo advierta. El parche siguiente debe usarse después del intervalo normal de 7 días.

CONTRAINDICACIONES

No se debe iniciar la TRH en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas durante el empleo de la TRH:

Embarazo; lactancia; hemorragia vaginal anormal sin diagnóstico; sospecha o certeza de cáncer de mama; sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales; presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos); trombosis venosa profunda activa, desórdenes tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones; tromboembolismo arterial agudo (p. ej.: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), Alto riesgo de trombosis arterial o venosa o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches de Lindisc.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Si está presente o empeora alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar individualmente la relación beneficio riesgo antes de iniciar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio

- **Tromboembolismo venoso**

Estudios epidemiológicos como así también los estudios controlados y randomizados han sugerido un incremento del riesgo relativo (RR) de desarrollar TEV (p. ej.: trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar). Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente analizada con la paciente al momento de prescribir TRH a una paciente con factores de riesgo para TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen la historia personal, la historia familiar (la existencia de TEV en un pariente directo a temprana edad puede

SILVIA

MW

indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de un TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime sobre el posible papel de las várices en el TEV.

El riesgo de un TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor.

Se debe considerar una interrupción temporal de la TRH, de acuerdo con la naturaleza del episodio y la duración de la inmovilización.

Debe suspenderse el tratamiento de inmediato si aparecen síntomas de un evento trombótico o se sospecha de él.

- **Tromboembolismo Arterial (TEA)**

En dos extensos ensayos clínicos en los cuales se emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) con acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica durante el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un extenso ensayo clínico con EEC exclusivamente mostró una reducción potencial en las tasas de enfermedad coronaria isquémica en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos en los cuales se emplearon EEC solos o combinados con AMP se observó un aumento del 30 – 40% en el riesgo de accidente cerebro-vascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- **Cáncer endometrial**

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Para reducir, si bien no eliminar este riesgo, es fundamental combinar la terapia estrogénica con un progestágeno durante 10 días por ciclo, como mínimo, en las mujeres no hysterectomizadas.

- **Cáncer de mama**

Los estudios clínicos y observacionales han evidenciado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrógenos o combinaciones estroprogestágenas durante varios años.

Dos grandes estudios epidemiológicos empleando estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o combinados en forma continua con acetato de medroxiprogesterona (MPA)

M

[Handwritten signature]



demonstraron un riesgo estimado de 0,77 (Intervalo de Confianza, IC, 95%: 0,59-1,01) y (IC95%: 1,01-1,54) respectivamente, luego de aproximadamente 6 años de uso.

No se conoce si estos incrementos del riesgo son extrapolables a otros preparados de TRH. Incrementos similares en el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se comprueban p. ej. ante el retraso de la menopausia natural, ingesta alcohólica o exceso de peso. El exceso de riesgo desaparece luego de algunos años de suspendida la TRH. Estos hallazgos pueden deberse a un diagnóstico hecho precozmente, a los efectos biológicos de la TRH o a una combinación de ambos.

Los estimativos para los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama reportados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilan en la mayoría de ellos entre 1 y 2. El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutral con productos que solo contienen estrógenos. El riesgo aumentado desaparece gradualmente en el transcurso de unos pocos años después de haber suspendido la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en determinados casos.

• **Cáncer de ovario**

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

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

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

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

• **Demencia y función cognitiva**

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon preparados conteniendo estrógenos equinos conjugados que sugiere que la terapia hormonal podría incrementar el

M

BAYER S.A.
RICARDO CUTIERRIZ 3652
JOSE LUIS ROLO
DIRECCION TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 9 de 34
RICO CUTIERRIZ
DIRECCION TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

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 terapia hormonal.

• **Tumores hepáticos**

Durante el tratamiento con sustancias hormonales, tales como la que contienen los parches de Lindisc 50, 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.

• **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.

Razones que implican una inmediata suspensión del tratamiento:

- Embarazo
- Síntomas de un evento tromبótico o sospecha del mismo.
- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas por primera vez o presencia de otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- Recurrencia de ictericia o prurito colestásico en pacientes con antecedentes de los mismos durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales.

En caso de irritación repetida y persistente de la piel (p. ej., eritema persistente o prurito en el lugar de la aplicación) pese a la alternancia de las zonas de aplicación según las pautas recomendadas, debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento transdérmico.

No se ha demostrado una asociación general entre el uso de la TRH y el desarrollo de una hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en las mujeres tratadas con la 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.

M

PLB_Lindisc 50_CCDS15
BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 JOSE LUIS ROLE
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 10 de 34
 RICARDO GUTIERREZ
 S. L. R. O.
 A. G. G. G. G. G.

Las pacientes con alteraciones de la función hepática metabolizan mal los esteroides sexuales. Aunque la administración transdérmica de la TRH evita el metabolismo de primer paso hepático, se recomienda administrarla con precaución a estas pacientes.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como una hemorragia uterina anormal. De producirse hemorragias uterinas anormales de forma frecuente o persistente durante el tratamiento, está indicado proceder a una evaluación endometrial.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. De observarse esta circunstancia, debe suspenderse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis, se recomienda suspenderlo.

Si la paciente padece de prolactinoma, es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina).

Puede producirse cloasma, ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras reciban la 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 y
- Corea menor

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

Empleo en el embarazo y lactancia

Lindisc 50 no está indicado durante el embarazo o la lactancia.

Estudios epidemiológicos realizados a gran escala con hormonas esteroides utilizadas con fines anticonceptivos y como terapia de reemplazo hormonal no ha revelado un riesgo elevado de defectos congénitos en hijos de mujeres que emplearon tales hormonas antes

del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se emplearon inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales se pueden eliminar por la leche humana.

Empleo en niñas y adolescentes: no está indicado el uso de Lindisc 50 en niñas y adolescentes.

Empleo en pacientes geriátricos: no hay datos que sugieran un ajuste de dosis en pacientes ancianas. Mujeres de 65 años o mayores

Ver "Advertencias y precauciones especiales de uso"

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: Lindisc 50 no ha sido estudiado en pacientes con alteraciones en la función hepática. Mujeres con alteraciones en la función hepática ver "Advertencias y precauciones especiales de uso".

Empleo en pacientes con insuficiencia renal: Lindisc 50 no ha sido estudiado en pacientes con alteraciones en la función renal. No hay datos que sugieran un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones renales.

INTERACCIONES

Efectos de otros productos médicos a Lindisc 50

La interacción puede ocurrir con fármacos que inducen enzimas microsómicas, lo cual puede causar una mayor depuración de hormonas sexuales y puede causar cambios en el perfil del sangrado uterino y/o una disminución del efecto terapéutico.

Las sustancias que aumentan la depuración de hormonas sexuales (menor eficacia por la inducción enzimática), por ejemplo: Fenitoína, hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de apenas algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede sostenerse por aproximadamente 4 semanas.

Sustancias con efectos variables en la depuración de hormonas sexuales:

Cuando se administra junto con hormonas sexuales, muchos inhibidores proteásicos de VIH/VHC o inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no-nucleósido pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógenos en plasma. Estos cambios pueden tener relevancia clínica en algunos casos.

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

Los inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados como fungicidas azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones de estrógeno en sangre

- **Interacción con el alcohol**

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

Otras formas de interacción

- **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides sexuales puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, la tiroidea, la suprarrenal y la renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej.: la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios, generalmente, permanecen dentro del rango normal del laboratorio.

EFECTOS SECUNDARIOS

La siguiente tabla (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos MedDRA) atribuye frecuencias a las reacciones adversas de Lindisc. Estas frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con Lindisc durante los ensayos clínicos fueron irritación en el lugar de aplicación y dolor mamario (>10%). Los síntomas que se presentan en el sitio de aplicación son típicamente de naturaleza leve y pueden incluir eritema, prurito, una sensación de picor o formación

1301



de vesículas. Las tablas siguientes brindan un resumen de las reacciones adversas comunes con Lindisc:

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100, < 1/10)	Poco (≥ 1/100)
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, distensión, náusea.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Irritación en el sitio de aplicación	Edema	
Investigaciones		Cambios en el peso corporal	
Trastornos músculo – esqueléticos y del tejido conectivo			Calambres
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo	Migraña
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	Dolor de mamas	Hipersensibilidad mamaria, cambios en el patrón de sangrado uterino (incluyendo hemorragia por disrupción y manchado)	Aumento de mamas

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de terapia de reemplazo estrogénico, pero para los cuales la asociación con Lindisc no ha sido confirmada ni refutada son:

	Evento adverso
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Empeoramiento de una porfiria
Trastornos gastro-intestinales	Vómito
Trastornos hepato-biliares	Ictericia colestásica
Trastornos psiquiátricos	Cambios de la libido
Trastornos del sistema reproductivo y	Aumento de tamaño de los leiomiomas

MM

PLB_Lindisc 50_CCDs
BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 8652
 JOSE LUIS ROLE
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA PROFESIONAL 11343

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ
 SILVIA FERRER
 APD 12/11/10
 Página 34 de 34

1301



BAYER S.A.
RICARDO GONZALEZ 3952
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11243

SECRETARIA
RICARDO GONZALEZ 3952
SECRETARIA

M



INSTRUCCIONES PARA SU USO

CONSIDERACIONES GENERALES

Cada parche está dentro de una bolsita de aluminio cerrada herméticamente, la que debe ser abierta a nivel de cualquiera de las 2 muescas que presenta en sus bordes. Una vez abierto el envase se encontrará libre el parche de LINDISC en el interior del envase (Figura 1). El parche de LINDISC es de forma ovoidea, traslúcido y de unos 3 por 4 cm de tamaño, aproximadamente. Su cara adherente se encuentra cubierta por una lámina plástica transparente protectora. Esta lámina, algo rígida, está dividida en dos partes en forma asimétrica y deberá ser sacada manualmente en el momento de la aplicación del parche.

El parche de Lindisc no debe ser confundido con una lámina rectangular de coloración plateada y pegada a una de las caras internas del envase (ver Figura 2). Esta cumple la función de barrera de protección para conservar las características de calidad del parche.

MODO DE APLICACIÓN DEL PARCHÉ

El parche debe ser aplicado sobre un área de piel limpia y seca, libre de aceite o grasa, lociones, cremas, cosméticos, perfumes, talcos u otro tipo de sustancia que pueda interferir la capacidad de adherencia del parche. Se esperará un mínimo de 15 minutos luego de bañarse para aplicarse el parche. La piel no debe estar transpirada o húmeda; tampoco debe presentar señales de enrojecimiento o irritación. El parche no debe aplicarse 2 veces seguidas en el mismo sitio ni en la región mamaria, y se recomienda para su aplicación la región del abdomen o glútea (ver figura 7). Para su colocación se elegirá un área de la piel que se pliegue poco con el movimiento del cuerpo y que tenga poco roce con la ropa, dado que esto puede favorecer el despegado del parche. Con el parche bien colocado, la paciente puede ducharse o bañarse como de costumbre. Sin embargo, el parche puede despegarse en baños con agua muy caliente o en el sauna.

TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DEL PARCHÉ

El parche debe ser aplicado inmediatamente después de abrir el envase y de desprender la lámina protectora, evitando tocar la cara adherente del mismo con los dedos. Para su correcta aplicación resulta útil seguir los siguientes pasos:

a) Figura 3 – Desprender, en primer lugar, el fragmento de menor tamaño de la lámina protectora (Fragmento A de la Figura 1).

b) Figura 4 - Tomar el parche por el área que tiene aún adherido el fragmento de mayor tamaño de la lámina protectora (Fragmento B en la Figura 1) y aplicar la porción del parche descubierta sobre el área de piel elegida.

c) Figura 5 - Luego de haber adherido a la piel la porción del parche antes mencionada, se procede a retirar el fragmento de mayor tamaño de la lámina protectora (Fragmento B en la Figura 1) y ahora se adhiere la parte restante del parche.

d) Figura 6 - Una vez aplicado el parche en su totalidad, se debe presionar firmemente con la mano durante unos 10 segundos para asegurar que haya un buen contacto del mismo con la piel, especialmente a nivel de los bordes.

Fig. 1: Parche de Lindisc

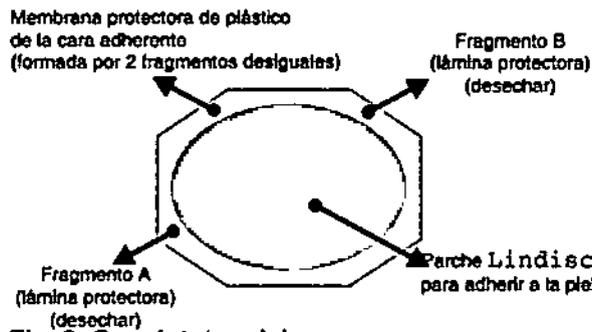


Fig. 2: Cara interna del envase

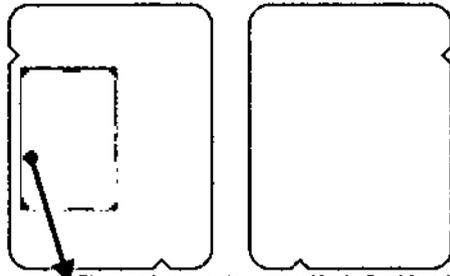
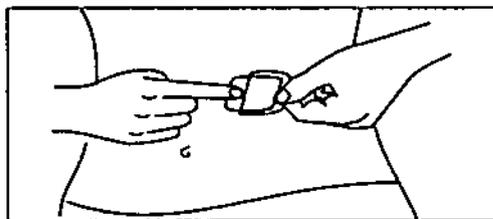


Fig. 4: Aplicar la porción del parche descubierta sobre la piel presionándolo firmemente durante 10 segundos.



BAYEN S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 JOSÉ LUIS ROLÉ
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA PROFESIONAL 11343

BAYEN S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA GUTIERREZ
 APOYADA

1301



Fig. 5: Retirar el fragmento B y adherir todo el parche.

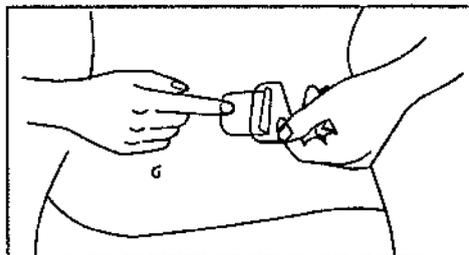


Fig. 6: Presionar el parche en el sitio de aplicación desde el centro y hacia los bordes, asegurando que haga buen contacto con la piel y ejerciendo una presión constante por no menos de 10 segundos.

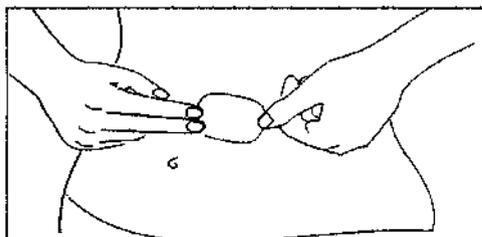
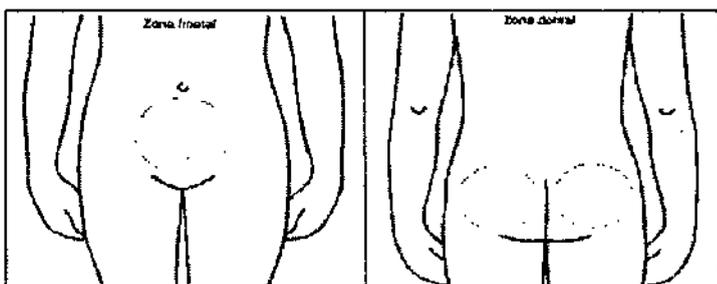
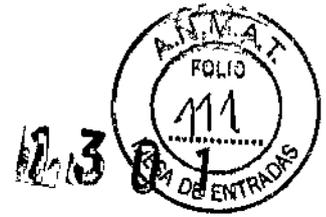


Fig. 7: Lugares sugeridos para aplicar el parche: **región abdominal o glútea** (ver zona sombreada de la figura)



BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
~~JOSE LUIS ROLE~~
INSPECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

INSPECTOR S.R.
RICARDO GUTIERREZ 3652
CALLE A...
TELEFONO...



PROYECTO DE RÓTULO

LINDISC 50

ESTRADIOL

ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL.

Venta bajo receta

Elaborado en EE.UU

COMPOSICIÓN:

Cada parche transdérmico contiene:

Estradiol 3,8 mg

(equivalente a 3,9 mg de hemihidrato de estradiol)

Acrilato copolímero 99,90 mg, oleato de etilo 19,25 mg, miristato de isopropilo 9,65 mg, monolaureato de glicerilo 4,80 mg, film de polietileno de baja densidad 12,50 cm², film de poliéster 12,50 cm², csp.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envase con 4 parches transdérmicos.

Envase con 12 parches transdérmicos.

Consérvese el medicamento a temperaturas no superiores a los 30°C.

No conservar el parche con el envase abierto. Aplicar inmediatamente después de abrir el envase protector. El envase protector contiene un desecante.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaborado por:

3M Drug Delivery System, EE.UU.

Acondicionado por:

Schering GMBH und Co, Weimar – Alemania.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 45.981

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
JOSÉ LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
PLB_Lindisc 50
C.C.D.S. 11343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FERRARI
APOBLADA

mm

430



Información al paciente

LINDISC 50

ESTRADIOL

ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL.

Venta bajo receta

Elaborado en EE.UU

Lea todo este prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

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

Si nota algún efecto adverso, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier tipo de efecto adverso, aunque no esté incluido en este prospecto.

Qué encontrará en este prospecto

1. Qué es Lindisc 50 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar Lindisc 50
3. Cómo utilizar Lindisc 50
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Lindisc 50
6. Contenido del envase e información adicional

BAYEP S.A.
RICARDO QUIJEROZ 2652
JOSE LUIS ROJE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

PLB_Lindisc 50_CCDS15

RICARDO QUIJEROZ
SILVEIRA
APR 2010

Página 21 de 34

Lindisc 50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, sistema transdérmico (parche) para terapia de reemplazo hormonal (TRH).

La sustancia activa es estradiol.

1. Qué es Lindisc 50 y para qué se utiliza

Lindisc 50 proporciona terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de dolencias del climaterio una vez que el sangrado mensual ha cesado o tras la extracción de los ovarios. Además, se emplea para prevenir la enfermedad ósea osteoporosis en el futuro, denominada osteoporosis posmenopáusica.

Lindisc 50 contiene el estrógeno estradiol, idéntico al estradiol humano natural. El estradiol es absorbido del parche a través de la piel hacia el torrente sanguíneo.

Durante la menopausia, la producción de estradiol de los ovarios disminuye. Si bien la menopausia es natural, a menudo causa síntomas molestos, que se relacionan con la pérdida gradual de las hormonas producidas por los ovarios. Además, la pérdida de esas hormonas, en algunas mujeres, puede producir un adelgazamiento de los huesos posteriormente (osteoporosis posmenopáusica).

Lindisc 50 reemplaza la hormona estradiol. El estradiol previene o alivia síntomas como sofocos, sudoración, alteraciones del sueño, nerviosismo, irritabilidad, mareos, dolores de cabeza así como la pérdida involuntaria de orina, la sequedad vaginal y el ardor y el dolor durante la relación sexual.

Si aún tiene útero (no se ha sometido a una histerectomía), su médico le recetará otra hormona, un progestágeno, para que utilice junto con Lindisc 50.

Algunas mujeres tienen más probabilidades que otras de desarrollar osteoporosis más adelante. Por lo tanto, quizás se le recete Lindisc 50 para prevenir la osteoporosis. Su médico podrá asesorarla más al respecto.

2. Qué necesita saber antes de utilizar Lindisc 50

Su médico llevará a cabo un examen ginecológico, de mamas, de presión arterial y demás exámenes según corresponda antes de que comience su tratamiento y con regularidad durante el tratamiento.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

D. GUTIERREZ
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA F. GUTIERREZ
APC. GUTIERREZ

1301



No utilice Lindisc 50

No utilice Lindisc 50 si tiene alguna de las afecciones que se enumeran a continuación. Si alguna de ellas se aplica a usted, informe a su médico, que podrá asesorarla al respecto.

- Si está embarazada o amamantando.
- Si tiene sangrado vaginal no especificado.
- Si tiene o se sospecha que tiene cáncer de mama.
- Si tiene o se sospecha que tiene otras neoplasias malignas influenciadas por hormonas sexuales.
- Si tiene o tuvo tumores de hígado (benignos o malignos).
- Si recientemente tuvo un ataque cardíaco y/o un accidente cerebrovascular.
- Si tiene o tuvo trombosis (la formación de un coágulo de sangre) en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar).
- Si tiene un alto riesgo de padecer trombosis arterial o venosa (coágulos de sangre).
- Si es alérgica a alguno de los ingredientes de Lindisc 50 (consulte **Qué contiene Lindisc 50**).

Si alguna de estas afecciones aparece por primera vez mientras utiliza Lindisc 50, deje de utilizarlo de inmediato y consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Lindisc 50.

Su médico hablará con usted de los beneficios y los riesgos de Lindisc 50. Revisará, por ejemplo, si presenta un alto riesgo de padecer una trombosis a causa de una combinación de factores de riesgo o, quizás, un único factor de gran relevancia. En el caso de la combinación de factores, el riesgo puede ser superior al de la simple sumatoria de riesgos. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le prescribirá el tratamiento con TRH.

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormonas utilizadas para la terapia de reemplazo hormonal (TRH), sugieren que el riesgo de sufrir un ataque cardíaco (infarto de miocardio) puede

BAYER S.A.
RICARDO LUTENSIEFZ 3652
PLB_Lindisc 50 ECDS15
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 23 de 34

130



aumentar ligeramente durante el primer año de uso. Ese 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 aumentó entre un 30% y un 40%.

Si bien tales datos no están disponible para Lindisc 50, no debe utilizarse para prevenir el ataque cardíaco y/o el accidente cerebrovascular.

Si usted sufre de un adenoma de la glándula pituitaria, su médico revisará regularmente los niveles de prolactina en su sangre.

Si se utiliza la TRH en presencia de alguna de las afecciones enumeradas a continuación, usted deberá recibir una observación minuciosa. Su médico puede explicarle esto. Por lo tanto, si alguno de estos factores se aplica a usted, infórmeselo a su médico antes de comenzar a usar Lindisc 50.

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

El riesgo aumenta con la edad y también puede ser más alto:

- si usted o cualquier integrante de su familia inmediata alguna vez tuvo una trombosis en los vasos sanguíneos de las piernas o los pulmones;
- si tiene sobrepeso;
- si tiene venas varicosas.

Si usted ya está utilizando Lindisc 50, avise a su médico con mucha anticipación sobre cualquier hospitalización o cirugía prevista. Esto se debe a que el riesgo de sufrir trombosis venosa profunda puede aumentar temporalmente como resultado de una operación, lesiones severas o inmovilización.

- si tiene fibromas uterinos
- tiene o ha tenido endometriosis (presencia de tejido del recubrimiento del útero en lugares del cuerpo donde no se encuentre normalmente)
- tiene enfermedad hepática o vesicular
- ha tenido ictericia durante el embarazo o uso previo de esteroides sexuales
- sufre de diabetes
- tiene presión arterial alta

W

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
PLB_Lindisc 50_CCD
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL 11343

Página 24 de 34

1301



- tiene un tumor en la hipófisis
- tiene o ha tenido cloasma (parches de cambio de color de la piel); si es así, evite la exposición excesiva al sol o la radiación ultravioleta
- sufre de epilepsia
- tiene bultos o dolor en las mamas (enfermedad mamaria benigna)
- sufre de asma
- sufre de migraña
- tiene la enfermedad hereditaria llamada porfiria
- sufre de sordera hereditaria (otosclerosis)
- tiene lupus eritematoso sistémico (LES, una enfermedad inflamatoria crónica)
- tiene o ha tenido corea menor (enfermedad con movimientos inusuales)
- sufre de episodios de hinchazón en partes del cuerpo como manos, pies, cara, conductos de las vías aéreas, que son causados por un defecto en el gen que controla una proteína de la sangre llamada inhibidor de C1 (angioedema hereditario)
La hormona estradiol de Lindisc 50 puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario
- tiene 65 años o más cuando comienza con la TRH. El motivo es que hay evidencia limitada proveniente de estudios clínicos de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de pérdida significativa de las capacidades intelectuales, como la capacidad de memoria (demencia).

TRH y cáncer

Cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer del recubrimiento del útero (cáncer de endometrio) aumenta cuando los estrógenos se utilizan solos durante períodos prolongados. Los tratamientos con estrógenos como Lindisc 50 no deben usarse solos en mujeres que no hayan tenido una histerectomía previa. Si utiliza Lindisc 50 y no se ha realizado una histerectomía, necesitará un tratamiento hormonal adicional con la hormona progestágeno. Su médico la asesorará al respecto.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
PLB_Lindisc 50, CCDS15, PROFESIONAL 11343

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVANA GUTIERREZ
Página 25 de 34

1301



Informe a su médico si frecuentemente tiene irregularidades de sangrado o sangrado persistente durante el tratamiento con Lindisc 50.

Cáncer de mama

En algunos estudios, se diagnosticó cáncer de mama con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante varios años. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento. Puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que tienen únicamente estrógenos. Si las mujeres dejan de recibir TRH, este aumento del riesgo desaparece en unos pocos años. Se observan aumentos similares en el diagnóstico de cáncer de mama con, p. ej., retraso de la menopausia natural, consumo de alcohol u obesidad.

La TRH puede cambiar el modo en que se ve la imagen tomada en una mamografía (aumenta la densidad de las imágenes mamográficas). En algunos casos, eso puede complicar la detección mamográfica de cáncer de mama. Por lo tanto, su médico podrá optar por usar otras técnicas de detección de cáncer de mama también.

Cáncer de ovario

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

Algunos estudios observacionales muestran un ligero incremento del riesgo general de desarrollar cáncer de ovario en mujeres que han utilizado TRH, en comparación con las mujeres que nunca la han recibido. En las mujeres que están utilizándola actualmente, este riesgo se incrementa más. Esta relación no se evidencia en todos los estudios. No existe evidencia consistente de que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario esté relacionado con la duración del uso de la TRH. De todos modos, el riesgo puede ser más relevante en un empleo prolongado (de varios años).

Tumor de hígado

Durante el uso de hormonas como las que contiene Lindisc 50, o después de él, aparecieron tumores de hígado benignos con muy poca frecuencia, y tumores de hígado malignos con una frecuencia incluso menor. En casos aislados, el sangrado proveniente de dichos tumores en la cavidad abdominal puso en riesgo la vida. Si bien dichos eventos son extremadamente improbables, debe informar a su médico sobre cualquier sensación no habitual que tenga en la parte superior del abdomen que no desaparezca en un corto plazo.

Motivos para dejar de utilizar Lindisc 50 de inmediato

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
PLB_Lindisc 50_CCDSTE LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 26 de 34
RICARDO GUTIERREZ
SIL
2352
11343

1301



Debe detener el tratamiento de inmediato y consultar a su médico si presenta cualquiera de las siguientes afecciones:

- su primer ataque de migraña (típicamente, dolor de cabeza pulsátil y náuseas precedidos por alteraciones visuales);
- empeoramiento de migraña preexistente, cualquier dolor de cabeza inusualmente frecuente o inusualmente intenso;
- alteraciones súbitas de la visión o la audición;
- venas inflamadas (flebitis).

Si se le forma un coágulo de sangre mientras usa Lindisc 50 o existe la sospecha de esto, debe dejar de usarlo inmediatamente y comunicarse con su médico. Los signos de advertencia a los que debe estar atenta son:

- expectorar sangre;
- dolor o hinchazón no habituales de brazos o piernas;
- falta de aire súbita;
- desmayo.

Asimismo, debe dejar de usar Lindisc 50 de inmediato si queda embarazada o si presenta ictericia.

Niños y adolescentes

El uso de Lindisc 50 no está indicado en niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Avise a su médico si usted es mayor de 65 años (vea Advertencias y precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Lindisc 50 en pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de mujeres con insuficiencia hepática, consulte las Advertencias y precauciones.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado específicamente el uso de Lindisc 50 en pacientes con insuficiencia

PLB_Lindisc 50_CCDSD500
BAYER S.A.
RUPERRET 3852
JOSE LUIS POLE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL 11343

Página 27 de 34

RICARDO...
SILVIA...
BAYER S.A.

1301



renal. No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Relación entre otros medicamentos y Lindisc 50

Avise a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluyendo medicinas de venta sin prescripción.

No deben utilizarse anticonceptivos hormonales. Consulte con su médico para obtener orientación en anticoncepción, si lo necesita.

Algunos medicamentos:

- pueden influir en los niveles de Lindisc 50 en sangre,
- pueden provocar que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) no actúe adecuadamente, o
- pueden provocar sangrados inesperados.

Esto incluye:

- productos medicinales para el tratamiento de:
 - epilepsia (p. ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato).
 - Tuberculosis (p. ej. rifampicina).
 - infecciones por virus de HIV y Hepatitis (llamados inhibidores de proteasas e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos)
 - infecciones micóticas (griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, fluconazol)
 - infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej. claritromicina, eritromicina)
 - algunas enfermedades cardíacas, hipertensión arterial (bloqueadores de canales de calcio, p. ej. verapamilo, diltiazem)
- hierba de San Juan
- jugo de pomelo

Lindisc 50 con alcohol

El consumo excesivo de alcohol durante el uso de la terapia de reemplazo hormonal influye en el tratamiento. Su médico la asesorará al respecto.

PLB_Lindisc 50_CCDS15

BAYER S.A.
RICARDO SUAREZ 3652
JOSE L. HERRERA
DIRECCIÓN MÉDICA
MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 28 de 34

43 0 1



Pruebas de laboratorio

El uso de una TRH puede afectar los resultados de ciertos análisis de laboratorio. Siempre infórmele al médico o al personal del laboratorio que está usando parches Lindisc 50.

Embarazo, lactancia, fertilidad

Embarazo

El uso de TRH no está indicado durante el embarazo.

Los estudios epidemiológicos exhaustivos con hormonas esteroides utilizadas para anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal no han revelado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que utilizaron dichas hormonas antes del embarazo ni un efecto teratogénico cuando se las usó durante las primeras etapas de un embarazo no conocido.

Lactancia

En la leche humana pueden excretarse cantidades pequeñas de hormonas sexuales. El uso de TRH no está indicado durante la lactancia.

Conducir y utilizar máquinas

Sin efectos secundarios

3. Cómo utilizar Lindisc 50

Siempre utilice Lindisc 50 exactamente como le indicó su médico. Deberá consultar a su médico o farmacéutico en caso de que no esté segura. Su médico decidirá el tiempo que podrá usar Lindisc 50.

No deben usarse anticonceptivos orales. Consulte a su médico con respecto a la anticoncepción, si es necesario.

Si actualmente no está tomando ni usando una preparación de terapia de reemplazo hormonal, puede comenzar a usar Lindisc 50 de inmediato.

Si ya está usando otro tipo de terapia de reemplazo hormonal, comience con Lindisc 50 el día después a detener el tratamiento o cuando se lo diga su médico.

Si aún tiene útero (no se ha sometido a una histerectomía), su médico le recetará otra hormona (progestágeno). Le dirá cómo administrarla.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
PLB_Lindisc 50_CCD S15 ESCUELA PROFESIONAL 11343

1301



Modo de aplicación

El parche deberá aplicarse en una zona limpia y seca de la piel, preferentemente en el tronco o las nalgas. Lindisc 50 no debe aplicarse en las mamas ni cerca de ellas. El área elegida no debe ser grasosa, estar dañada ni irritada, y debe evitarse la cintura porque el roce de la ropa ajustada puede quitar el parche.

Saque el parche del envase. Retire la lámina protectora. Inmediatamente después, el parche debe presionarse con firmeza en el lugar de aplicación con la palma de la mano durante unos 10 segundos. Asegúrese de que se produzca un buen contacto con la piel, especialmente alrededor de los bordes.

El parche debe dejarse colocado durante 7 días; luego se lo debe quitar y reemplazar con un parche nuevo que deberá aplicarse en una zona diferente.

Si el parche se aplica correctamente, puede bañarse o ducharse como siempre. Sin embargo, el parche puede desprenderse de la piel en agua muy caliente o en una sauna.

Si bien en general los parches deben aplicarse de forma continua, el médico podría indicarle que se aplique los parches en forma cíclica. En este caso, debe aplicarse un parche semanalmente durante 3 semanas seguido de un intervalo de 7 días sin aplicar parches antes del curso siguiente.

Las mujeres que conservan el útero suelen presentar sangrado entre 2 y 3 días después de la finalización del uso adicional de la hormona progestágeno.

Siga estas instrucciones de uso; de lo contrario, no recibirá todos los beneficios de Lindisc 50.

Si utiliza Lindisc 50 más de lo debido

En el caso improbable de una sobredosis, puede haber náuseas y vómitos. Puede haber cierto sangrado vaginal después de retirar el parche.

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: (0221) 451-5555.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROBE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 44345

PLB_Lindisc 50_CCDS

Página 30 de 34

RICARDO GUTIERREZ
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 44345

M

No se necesita ningún tratamiento específico, pero debe consultar a su médico si está preocupada.

Si se olvida de usar Lindisc 50 o pierde un parche

Si se desprende un parche antes de los 7 días, puede volver a colocarse. Si es necesario, puede usarse un parche nuevo en caso de que no sea posible volver a pegar apropiadamente el parche viejo. Si se utiliza un parche nuevo, se lo deberá dejar puesto durante el resto del intervalo de dosificación de 7 días.

Si se olvidó de reemplazar un parche, hágalo tan pronto como lo recuerde. Use el parche siguiente después del intervalo normal de 7 días.

Si pierde un parche u olvida reemplazarlo durante varios días, es posible que se produzca sangrado irregular.

Si usted discontinúa el uso de Lindisc 50

Puede comenzar a sentir nuevamente los síntomas comunes de la menopausia, que pueden incluir sofocos, problemas para dormir, nerviosismo, mareos o resequedad vaginal.

Puede perder la protección contra la osteoporosis posmenopáusica. La protección se muestra efectiva durante la administración del tratamiento.

➤ Consulte con su médico o farmacéutico si está pensando en discontinuar su tratamiento con Lindisc 50.

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Lindisc 50 puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los efectos secundarios que sufre es severo o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos severos

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

1301



Los efectos adversos serios asociados con el uso de Lindisc 50, así como los síntomas relacionados, se describen en las siguientes secciones: "Advertencias y precauciones /TRH y cáncer/ Motivos para dejar de utilizar Lindisc 50 de inmediato". Lea estas secciones para encontrar información adicional y consulte a su médico de inmediato cuando corresponda.

Otros efectos adversos posibles

Los siguientes efectos adversos surgen de los informes de los ensayos clínicos con Lindisc 50.

Los efectos adversos listados a continuación están ordenados de acuerdo con la frecuencia con que han sido reportados. Han sido organizados en las siguientes categorías:

Muy comunes: pueden afectar a más de 1 cada 10 personas

- Irritación en la zona de aplicación (que puede incluir eritema –enrojecimiento-, prurito, sensación de picazón o formación de vesículas)
- Dolor en las mamas

Comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor abdominal, distensión, náuseas
- Edema (inflamación debida a la retención excesiva de líquidos)
- Cambios en el peso corporal
- Dolor de cabeza, mareos
- Hipersensibilidad en las mamas, cambios en los patrones de sangrado (incluyendo hemorragia intercurrente y manchado)

Inusuales: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Calambres musculares
- Migrañas
- Aumento del tamaño de las mamas

PLB_Lindisc 50_CCDS15

BAYER S.A.
RICARDO BUITERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343

Página 32 de 34
RICARDO BUITERREZ
S.L. S.A. S. 3652
A.P.C. S. 3652

mm

Los siguientes efectos adversos adicionales han sido reportados en personas que utilizan terapias de reemplazo del estrógeno, pero la relevancia para Lindisc 50 no ha sido confirmada:

- Agravamiento de la porfiria (una enfermedad hereditaria)
- Vómitos
- Ictericia colestásica (piel y ojos amarillentos).
- Cambios en la libido (deseo de actividad sexual)
- Incremento del tamaño de leiomiomas uterinos (fibromas del útero), cambios en el volumen de las secreciones vaginales
- Cloasma o melasma (aumento en la pigmentación de la piel, sobre todo del rostro), que puede persistir aun después de que la medicación sea interrumpida, dermatitis alérgica de contacto, prurito posinflamatorio (picazón), exantema generalizado (sarpullido)

En mujeres con angiodema hereditario (episodios de hinchazón en partes del cuerpo como manos, pies, cara, conductos de las vías aéreas), la hormona estradiol de Lindisc 50 puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario (vea **Advertencias y precauciones**).

En algunos estudios se observó un ligero incremento en la frecuencia de cáncer de ovario en mujeres que habían estado utilizando TRH (solo con estrógenos o TRH con estrógeno y progestágeno combinados). Este riesgo puede ser más relevante en un empleo prolongado (de varios años).

Si nota algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible que no esté listado en este prospecto.

5. **Cómo conservar Lindisc 50**

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

Consérvese el medicamento a temperaturas no superiores a los 30°C.

No conservar el parche con el envase abierto. Aplicar inmediatamente después de abrir el envase protector. El envase protector contiene un desecante.

Preste atención a la fecha de vencimiento que figura en el envase. No lo utilice después de esa fecha.

1301



6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Lindisc 50

Lindisc 50 es un sistema transdérmico (parche) que contiene estradiol como sustancia activa.

Lindisc 50- es un parche con un área de 12.5 centímetros cuadrados que contiene 3.8 miligramos de estradiol (formado a partir de 3.9 miligramos de hemihidrato de estradiol) que libera 50 microgramos cada 24 horas.

Los parches de Lindisc 50 también contienen las otras sustancias siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, monolaurato de glicerol, copolímero de acrilato.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Elaborado por:

3M Drug Delevry System, EEUU.

Acondicionado por:

Schering GMBH und Co, Weimar – Alemania.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 45.981

Versión: CCDS 15

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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
JOSE LUIS ROLE
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA PROFESIONAL 11343