



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4660

BUENOS AIRES, 06 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004591-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA 15mg - ESTRADIOL 5mg, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO, Acetato de Noretisterona 15mg - Estradiol 5mg; aprobada por Certificado N° 47.638.

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.

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.

*[Handwritten signature]*



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 4660

Que a fojas 467 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA 15mg – ESTRADIOL 5mg, aprobada por Certificado Nº 47.638 y Disposición Nº 0475/99, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 374 a 396, 397 a 419 y 420 a 442.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0475/99 los prospectos autorizados por las fojas 374 a 396, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4 6 6 0

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004591-11-1

DISPOSICION N°  
4 6 6 0

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4.6.6.0**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.638 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ESTRAGEST TTS / ACETATO DE NORETISTERONA 15mg - ESTRADIOL 5mg, Forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO, Acetato de Noretisterona 15mg - Estradiol 5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0475/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007027-98-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4818/10.-	Prospectos de fs. 374 a 396, 397 a 419 y 420 a 442, corresponde desglosar de fs. 374 a 396.-

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

*[Handwritten signature]*



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.638 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**06 JUL. 2011**.....de 2011

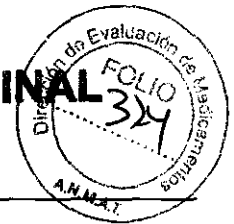
Expediente N° 1-0047-0000-004591-11-1

DISPOSICIÓN N° **4660**

js

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



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**ESTRAGEST® TTS**  
**ACETATO DE NORETISTERONA**  
**ESTRADIOL**

 Sistema terapéutico transdérmico  
 Venta bajo receta

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada sistema terapéutico transdérmico contiene:

 Noretisterona Acetato.....15 mg  
 Estradiol..... 5 mg  
 Excipientes: alcohol, parafina líquida, copolímero de etileno-vinilacetato, poliestireno  
 vinilacetato, poliisobutileno..... C.S.
**Formas Farmacéuticas**

Estragest® TTS es un parche transdérmico (TTS, Transdermal Therapeutic System) transparente, delgado y de varias capas que se aplica en una zona de piel intacta. Los principios activos se alojan en un reservorio sellado entre una lámina posterior y una membrana de control de liberación; esta última controla la velocidad de liberación continua de estradiol y acetato de noretisterona en la piel, a través de la capa adhesiva. Los principios activos del parche penetran en la piel y pasan directamente a la circulación sanguínea.

Estos parches liberan estradiol y acetato de noretisterona (NETA) en las siguientes cantidades y a las siguientes velocidades durante un periodo de 3,5 a 4 días:

	Estragest® TTS (125/25)
Tasa nominal de liberación de estradiol	25 µg al día
Tasa nominal de liberación de NETA	125 µg al día
Superficie de liberación de principio activo	10 cm <sup>2</sup>
Impresión (del lado del recubrimiento)	CG GIG

**ACCION TERAPEUTICA**

Tratamiento de sustitución hormonal. Grupo farmacéutico: estrógenos y progestágenos, asociaciones fijas (código ATC: G03F A01).

**INDICACIONES**

Estragest® TTS está indicado en:

- El tratamiento de los signos y síntomas del déficit de estrógenos por menopausia natural o inducida quirúrgicamente en mujeres con útero intacto que han sido postmenopáusicas por lo menos por 2 años (por ejemplo, sofocos, trastornos del sueño, atrofia urogenital y alteraciones acompañantes del humor).
- La prevención o retraso de la osteoporosis inducida por deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas para las cuales el tratamiento con otros medicamentos aprobados para la prevención de la osteoporosis no es posible, o en

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elise Orosa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gta. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

mujeres que al mismo tiempo experimentan síntomas de deficiencia de estrógenos, que requiere tratamiento (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "PRECAUCIONES" Y "PRECAUCIONES DE USO").

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

### Acción Farmacológica

#### Estradiol

Como todas las hormonas esteroideas, los estrógenos ejercen sus efectos metabólicos en el interior de la célula. En las células de los órganos efectores, los estrógenos interactúan con un receptor específico, formando un complejo que modula la transcripción de genes y la subsiguiente síntesis de proteínas. Se han identificado tales receptores en diversos órganos, como el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, la uretra, el útero, la mama y el hígado, así como también en los osteoblastos.

El estradiol, producido principalmente por los folículos ováricos desde la menarca hasta la menopausia, es el más activo de todos los estrógenos. Es mayormente responsable del desarrollo y mantenimiento del sistema urogenital femenino y de los caracteres sexuales secundarios. Después de la menopausia, una vez que los ovarios dejan de funcionar, se siguen produciendo sólo pequeñas cantidades de estradiol derivadas de la aromatización de la androstenediona y, en menor grado, de la testosterona, por parte de la enzima aromataasa 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, lo cual da lugar, respectivamente, a la formación de estrona y estradiol. A su vez, la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa transforma la estrona en estradiol. Ambas enzimas están presentes en los tejidos hepático, adiposo y muscular.

En muchas mujeres, el cese de la producción de estradiol acarrea la aparición de síntomas vasomotores (sofocos), trastornos del sueño y atrofia progresiva del aparato urogenital. Estos trastornos pueden ser erradicados en gran parte con un tratamiento de restitución hormonal. También se ha señalado que el TRH o los estrógenos evitan eficazmente el adelgazamiento de la piel que se observa tras la menopausia.

La deficiencia de estrógenos desempeña una función importante en la patogénesis de la rarefacción ósea en la mujer posmenopáusicas. Otra característica bien conocida del tratamiento de restitución estrogénico es que previene la pérdida de masa ósea que tiene lugar en la menopausia, especialmente cuando se lo instaura al comienzo de la menopausia. Los cuantiosos datos epidemiológicos disponibles demuestran una asociación entre el uso de estrógenos y la disminución de fracturas osteoporóticas.

La administración de Estragest® TTS durante 24 meses produjo aumentos altamente significativos de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>), en el cuello del fémur, en la región del trocánter e intertrocantérica y en toda la cadera en comparación con los valores basales y las disminuciones observadas en las mujeres postmenopáusicas tratadas con placebo. Las diferencias de DMO en la columna lumbar (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) y en las regiones de la cadera entre estos grupos de tratamiento eran importantes ya al cabo de 6 meses de tratamiento.

#### Acetato de noretisterona

El acetato de noretisterona (NETA) es un potente progestágeno que imita básicamente los efectos biológicos de la hormona progesterona producida de forma endógena. En la piel se hidroliza en noretisterona (NET), que es la hormona activa en circulación.

La progesterona reduce el número de receptores de estradiol en los órganos afectados e induce la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, que oxida localmente el estradiol en su metabolito estrogénico más débil: la estrona.

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Elsa Orrea  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Cof. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Uno de los principales órganos blanco de los progestágenos es el útero. En las mujeres premenopáusicas y en las postmenopáusicas que reciben THR cíclica, los progestágenos inducen la transformación secretora del endometrio estimulado con estrógenos produciendo su descamación.

En la mayoría de las pacientes, el NETA administrado por vía transdérmica es efectivo a dosis menores que las orales al no existir un metabolismo de primer paso.

## Farmacocinética

### Absorción

Después de la primera aplicación del parche de Estragest® TTS, los valores plasmáticos de E2 (estradiol) y NET aumentan paulatinamente hasta llegar a un máximo en cuatro días. Con aplicaciones repetidas dos veces a la semana, los valores medios en estado estacionario de E2 o NET varían entre 45 y 20 pg/mL y entre 350 y 195 pg/mL, respectivamente. Veinticuatro horas después de la retirada del parche, los valores de E2 se aproximan a los basales y los de NET caen por debajo del límite de sensibilidad. La proporción E2/E1 (estradiol/estrón) en el punto de partida se situaba en torno a valores postmenopáusicos bajos y aumentó durante el tratamiento hasta alcanzar los valores típicos del estado premenopáusico.

Cuando Estragest® TTS (0,125/25) se aplica en forma reiterada, los niveles plasmáticos de E2 y NET son similares a los observados tras aplicaciones únicas, lo que demuestra la ausencia de depósitos en la piel.

Las esteroides hidrolizan de forma exhaustiva el NETA liberado por el parche combinado de Estragest® TTS durante su difusión a través de la piel. La hidrólisis tiene lugar también en sangre completa y prácticamente en todos los órganos restantes.

El metabolito NET, es la hormona activa en circulación.

La piel es la barrera que limita la captación de NETA y NET, ya que, *in vitro*, el flujo de NETA procedente del TTS es varias veces superior al de NETA/NET a través de la piel. No obstante, la variación entre individuos de la captación de NETA/NET es baja. Por el contrario, el TTS es el principal regulador de la velocidad de liberación de estradiol.

### Distribución

En el plasma, estradiol se halla mayormente unido a la globulina de fijación de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina. Solamente una fracción es libre y biológicamente activa. En el plasma, noretindrona (noretisterona) se une en un 90% a la SHBG y la albúmina.

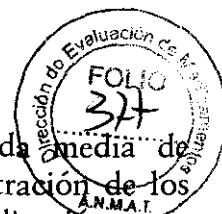
### Metabolismo

Estradiol aplicado por vía transdérmica se metaboliza del mismo modo que la hormona endógena. Primero se convierte en estrón y luego en estriol, epiestriol y catecolestrógenos – principalmente en el hígado–, los que seguidamente son conjugados en sulfatos y glucuronidos. Las isoformas del citocromo 450, como la CYP1A2 y la CYP3A4, catalizan la hidroxilación de estradiol y forman estriol. En los seres humanos, el estriol es glucuronidado por las enzimas UGT1A1 y UGT2B7. La depuración metabólica en plasma fluctúa entre 650 y 900 L (día/m<sup>2</sup>). Los metabolitos del estrógeno son también objeto de circulación enterohepática y son mucho menos activos que el estradiol.

La NET se metaboliza principalmente en el hígado por reducción de la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada del anillo A de la molécula. Entre los cuatro tetrahidroesteroides estereoisómeros posibles, el 5 $\beta$ , 3 $\alpha$ -hidroxiderivado es el metabolito plasmático predominante. Estos compuestos son metabolizados en sulfatos y conjugados glucuronidos.

### Eliminación





Estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. La vida media de eliminación de estradiol en plasma es de aproximadamente 1 hora. La concentración de los conjugados de estradiol eliminados en la orina regresa a su nivel previo a la aplicación entre dos y tres días después de despegar el parche. La cantidad de conjugados de estradiol eliminados en la orina se mantiene alta, entre 2,0 y 2,5  $\mu\text{g/g}$  de creatinina, mientras dura la aplicación. Las concentraciones vuelven a ser las iniciales, es decir, de unos 0,5  $\mu\text{g/g}$  de creatinina, en el curso de dos o tres días después de quitar el parche.

La NET se excreta en la orina y las heces en forma de conjugados glucurónidos y sulfatos. La NET se elimina del plasma con una vida media de 6 a 8 horas. La depuración plasmática completa de NET es en promedio 340 L ( $\text{día/m}^2$ ) luego de la administración oral de NETA.

### Estudios Clínicos

Los estrógenos sin oposición aumentan la incidencia de hiperplasia endometrial y el riesgo de carcinoma de endometrio. Los estudios han revelado que la adición de un progestágeno durante 10 días o más a un ciclo de administración de estrógenos disminuye en gran medida la incidencia de hiperplasia endometrial y, por consiguiente, también la de sangrado irregular y carcinoma de endometrio en comparación con una monoterapia de estrógeno. Mientras que el uso de tales tratamientos cíclicos trae aparejado el desprendimiento periódico del endometrio estimulado con estrógenos (es decir, menstruaciones), la administración de Estragest® TTS, que es un tratamiento continuo y combinado a base de estradiol y progestágeno, produce la atrofia del endometrio y amenorrea. Estragest TTS también minimiza eficazmente el riesgo de hiperplasia endometrial que puede ocurrir durante los tratamientos con estrógenos sin oposición.

Los estudios realizados con estrógenos y progestágenos transdérmicos han indicado una disminución de las concentraciones séricas de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de triglicéridos, así como un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

### Datos preclínicos sobre la seguridad

El perfil toxicológico de estradiol y noretindrona (noretisterona) es bien conocido. La administración continua y prolongada de estrógenos naturales o sintéticos aumenta la frecuencia de carcinoma de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículo e hígado en ciertas especies de animales. La administración continua y prolongada de noretisterona aumenta la frecuencia de tumores de la hipófisis y los ovarios, en las hembras, y del hígado y las mamas en los machos de ciertas especies de animales.

## POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

### Adultas y ancianas

El tratamiento de restitución hormonal (TRH) combinado (con estrógenos y progestágenos) sólo debe proseguir mientras los beneficios superen los riesgos en cada caso individual.

### Comienzo del tratamiento

Las mujeres menopáusicas que todavía no estén en tratamiento con estrógenos/progestágenos pueden empezar a usar Estragest® TTS en cualquier momento oportuno.

Las mujeres que ya estén en tratamiento con estrógenos o estrógenos/progestágenos deben completar el ciclo terapéutico en curso antes de comenzar el tratamiento con Estragest® TTS. Al final de cada ciclo de tratamiento secuencial suele producirse una hemorragia vaginal y el

primer día de dicha hemorragia es un momento adecuado para iniciar el tratamiento con Estragest® TTS.

### Tratamiento con Estragest® TTS

Estragest® TTS constituye un tratamiento continuo a base de una asociación de estrógenos y progestágenos para las mujeres con útero intacto.

El parche se aplica dos veces por semana, es decir, el sistema debe cambiarse cada 3 a 4 días.

Algunas mujeres podrían padecer oligometrorragias o hemorragias irregulares durante los primeros meses de terapia con Estragest® TTS. La mayoría de las pacientes serán amenorreicas al cabo de 3 meses de tratamiento con Estragest® TTS. En otras mujeres, las hemorragias u oligometrorragias podrían continuar apareciendo de vez en cuando, aunque siempre dentro de límites aceptables. Si en algún momento las hemorragias o las oligometrorragias llegasen a ser inaceptables, se deberá interrumpir el tratamiento con Estragest® TTS (ver "PRECAUCIONES").

### Modo de aplicación

Inmediatamente después de retirar la membrana de protección (ver "INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACION"), el parche debe aplicarse en una zona de la piel limpia, seca y sana.

Se elegirá una zona en la que se formen pocos pliegues durante el movimiento, por ejemplo, en los glúteos, la cadera o el abdomen, y que no esté expuesta a la luz del sol, es decir, alguna zona normalmente cubierta por la ropa.

La mejor zona para aplicar el parche son los glúteos, ya que la experiencia actual indica que es donde la piel se irrita menos. Por lo tanto, es preferible aplicar el parche en los glúteos.

El lugar de aplicación no será graso ni presentará signos de irritación.

**Estragest® TTS nunca debe aplicarse en los senos ni cerca de ellos.**

El parche no debe fijarse dos veces seguidas sobre el mismo sitio de la piel.

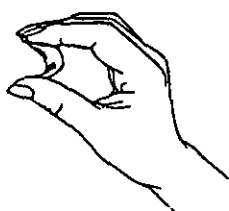
Si la mujer se olvida de aplicar un parche, deberá aplicarse uno nuevo tan pronto como le sea posible. Aplicará el nuevo parche de acuerdo con la pauta terapéutica original. La interrupción del tratamiento puede aumentar la probabilidad de recidiva de los síntomas, así como de las metrorragias y oligometrorragias.

### Niños

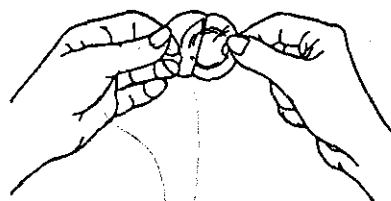
Los niños no deben usar Estragest® TTS.

### INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACION

Para retirar la membrana de protección rígida y transparente que recubre el lado adherente del parche, éste debe sostenerse entre el pulgar y el dedo medio con la membrana de protección lisa mirando hacia la palma de la mano (Figura 1) y apretarse reiteradas veces hasta despegar una pequeña zona del borde. Ahora se puede retirar la membrana (Figura 2).



1



2

Ver también "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION".

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Alga Grasa  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Después de su uso, los parches de Estragest® TTS deben plegarse, presionando una superficie adhesiva contra la otra, tras lo cual se desecharán.

**Nota:** Los parches de Estragest® TTS, tanto usados como sin usar, se mantendrán siempre lejos del alcance de los niños.

#### Luz ultravioleta (y luz solar)

La exposición del parche Estragest® TTS a la luz ultravioleta da lugar a la degradación del estradiol y del NETA. Los parches no se deben exponer a la luz solar. Se aplicarán inmediatamente después de extraerlos de su bolsita sobre una zona de la piel que quedará protegida por la ropa.

#### CONTRAINDICACIONES

Estragest® TTS está contraindicado en las siguientes situaciones de la mujer:

- Diagnóstico, confirmación o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico o sospecha de neoplasia estrogenodependiente, incluido el cáncer de endometrio.
- Hemorragia vaginal anormal de origen desconocido.
- Enfermedad hepática grave.
- Antecedentes o padecimiento actual de tromboembolia venosa (TEV) (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos o tromboflebitis.
- Antecedentes o padecimiento actual de enfermedad tromboembólica arterial (por ejemplo, cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular).
- Porfiria.
- Hipersensibilidad conocida a los estrógenos, a los progestágenos o a cualquiera de los excipientes.
- Confirmación o sospecha de embarazo.
- Lactancia.

#### ADVERTENCIAS

##### Osteoporosis

Al iniciar la TRH para la prevención de la osteoporosis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos para la paciente. Si los riesgos superan los beneficios, debe considerarse la posibilidad de recurrir a otra opción terapéutica. Se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

##### Sensibilización por contacto

La vía tópica de administración puede producir sensibilización por contacto. Aunque se trata de una reacción extremadamente rara, se deberá señalar a las mujeres que si desarrollan una sensibilización por contacto a cualquiera de los componentes del parche, corren el riesgo de padecer una reacción de hipersensibilidad aguda si continúan exponiéndose al agente causante.

##### Enfermedades cardiovasculares

La TRH no debe emplearse para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los estudios clínicos a gran escala [*Women's Health Initiative* (Iniciativa en favor de la salud de las mujeres) y *Heart and Estrogen/Progestin Replacement* (Estudio sobre la función cardíaca y el tratamiento de restitución de estrógeno / progestágeno)] han evaluado el riesgo de

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elva Grossa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Cta. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

acontecimientos cardiovasculares con los tratamientos combinados empleados en dichos estudios.

Los WHI (*Women's Health Initiative*) son estudios clínicos aleatorizados sobre el tratamiento oral continuo con una combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante un tiempo de seguimiento promedio de 5,2 años, como un EEC oral durante un período de 6,8 años en promedio.. En el estudio WHI en el que se administró el TRH oral continuo y combinado, el aumento del riesgo de cardiopatía coronaria fue de 7 casos adicionales por 10000 años-persona (37 contra 30) en las mujeres tratadas con una TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 1,29. En el estudio de la WHI en el que se administró un TRH con estrógeno solo, el uso del EEC solo no afectó la incidencia de cardiopatía coronaria en las mujeres posmenopáusicas.

Además, ambos estudios WHI evidenciaron un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. En el estudio con EEC y AMP en régimen continuo y combinado por vía oral, la diferencia de riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 años-persona (29 frente a 21) en las mujeres en TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 1,41. En el estudio con EEC oral y continuo, la diferencia absoluta entre riesgos fue de 12 casos adicionales por 10000 años-persona (44 frente a 32) en las mujeres que recibieron el TRH y el riesgo relativo fue de 1,39.

El estudio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement*), un ensayo clínico controlado sobre la utilización de EEC y AMP para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía confirmada, demostró un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares durante el primer año de utilización, sin ningún beneficio cardiovascular posterior.

Hasta la fecha no se han realizado estudios controlados aleatorizados para evaluar el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovasculares y de accidente cerebrovascular de los productos para la TRH a base de estrógeno y progestágeno. Por lo tanto, no hay datos que permitan concluir que con Estragest® TTS sería diferente la frecuencia de episodios cardiovasculares y de accidentes cerebrovasculares.

### Tromboembolias venosas

La TRH con estrógeno solo o con una combinación de estrógeno y progestágeno eleva el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), por ejemplo, de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Algunos estudios controlados y con distribución aleatoria (p.ej.: WHI, uno con estrógeno solo y el otro con un TRH combinado, y HERS), así como otros estudios epidemiológicos, han indicado que el riesgo es de dos a tres veces superior en las mujeres que reciben un TRH, con respecto a las que no siguen dicho tratamiento.

El estudio WHI (ver la sección "Enfermedades cardiovasculares") reveló un aumento de la incidencia de embolias pulmonares. El aumento del riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 años-persona (15 contra 7) en las mujeres que seguían una TRH, mientras que el riesgo relativo fue de 2,13.

El aumento del riesgo se observó únicamente en las mujeres que estaban siguiendo una TRH durante el estudio y no persistió en las que la habían suspendido. El riesgo pareció ser mayor durante los primeros años de utilización que en los años siguientes.

En mujeres que no siguen una TRH, se estima que el número de casos de TEV durante un periodo de 5 años es de aproximadamente 3 por 1000 mujeres de 50 a 59 años y de 8 por 1000 mujeres de 60 a 69 años. Se estima que en mujeres sanas que reciben una TRH durante 5 años, el número de casos adicionales de TEV sería de 2 a 6 por 1000 mujeres de 50 a 59 años y de 5 a 15 por 1000 mujeres de 60 a 69 años.

Novartis Argentina S.A.  
 Fanny Elva Lirioza  
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.875  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Por consiguiente, el médico y la paciente deben sopesar cuidadosamente los riesgos y las ventajas de la prescripción de una TRH a mujeres con factores de riesgo de recidivas de TEV distintos de los mencionados en "CONTRAINDICACIONES".

Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente son los siguientes: antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica (el hecho de que un pariente directo relativamente joven haya tenido una TEV puede indicar una predisposición genética), obesidad importante (índice de masa corporal  $> 30 \text{ Kg/m}^2$ ) y lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en la TEV.

Se deben investigar los antecedentes de abortos espontáneos recurrentes para descartar una predisposición trombofílica. Si se confirma este diagnóstico, la TRH se considera contraindicada.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente debido a una inmovilización prolongada, cirugía mayor programada o postraumática, o traumatismo grave. En las mujeres que reciben una TRH, deben tomarse medidas profilácticas escrupulosas para evitar una TEV después de la cirugía. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, puede considerarse la posibilidad de suspender temporalmente la TRH, si es posible con varias semanas de antelación, y el tratamiento no debe reanudarse hasta que la paciente se movilice completamente.

Se debe señalar a las mujeres que consulten inmediatamente a su médico si presentan un posible signo o síntoma tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa en una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Si se desarrolla un tromboembolismo venoso después de empezar el tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento.

### Cáncer de mama

En los ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria y en los estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una TRH. Es posible que las mujeres que reciben una TRH combinada a base de estrógenos y progestágenos corran un riesgo mayor que las que usan estrógenos solos. El riesgo de cáncer de mama aumenta con la duración de la TRH a base de una asociación de estrógeno y progestágeno.

El estudio WHI de régimen continuo-combinado (ver la sección "Enfermedades cardiovasculares") ha aportado datos que revelan una diferencia de riesgo absoluto de cáncer de mama invasivo de 8 casos adicionales por cada 10000 personas-año (38 frente a 30) en las mujeres en TRH, y un riesgo relativo de 1,26.

En un metanálisis de los resultados de 51 estudios epidemiológicos realizados entre los años 1970 y principios de los años 1990, se determinó que en las mujeres que no siguieron una TRH, la incidencia acumulada de cáncer de mama fue de alrededor de 45 por 1000 entre los 50 y los 70 años de edad. Se estima que los aumentos acumulados del número de casos de cáncer de mama diagnosticados entre estas edades, por 1000 mujeres que empezaron a recibir una TRH entre los 50 y los 70 años y que la utilizaron durante periodos de 5, 10 y 15 años, son de 2, 6, y 12, respectivamente.

El número de casos adicionales de cáncer de mama es muy similar en las mujeres que empiezan una TRH entre 45 y 65 años, independientemente de su edad al iniciar el tratamiento ().

El aumento del riesgo parece regresar al nivel basal en un periodo de aproximadamente 5 años tras la suspensión del tratamiento.

Con respecto a los productos combinados de la TRH a base de estrógeno transdérmico y de progestágeno oral, todavía no se han llevado a cabo estudios clínicos con distribución aleatoria a gran escala para la evaluación del riesgo de cáncer de mama asociado a la TRH. Por lo tanto, no hay datos que permitan concluir que la frecuencia de cáncer de mama sea diferente con Estragest® TTS.

Se pedirá a las mujeres que comuniquen a su médico, las anomalías que noten en las mamas. Se efectuarán análisis complementarios (entre ellos, una mamografía), según la práctica vigente en materia de detección sistemática, adaptándolos a las necesidades clínicas propias de cada mujer.

### Cáncer de endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con útero intacto sometidas a estrógenos solos es mayor que en las no sometidas y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno. El mayor riesgo parece asociarse con el tratamiento prolongado. Se ha demostrado que un tratamiento correcto con un progestágeno de forma simultánea reduce la incidencia de hiperplasia del endometrio y, por lo tanto, el posible riesgo de carcinoma de endometrio asociado a la utilización prolongada de estrógenos.

En todos los casos de hemorragias vaginales persistentes o de oligometrorragias no diagnosticadas se deben tomar las medidas diagnósticas adecuadas, con inclusión de un muestreo endometrial, si procede, para verificar la ausencia de anomalías, y será necesario reconsiderar el tratamiento.

### Cáncer de ovario

En algunos estudios epidemiológicos, el uso prolongado de estrógenos con y sin oposición en mujeres histerectomizadas y no histerectomizadas se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario.

### Demencia

En el estudio WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), un estudio subordinado al WHI con distribución aleatoria y controlado con placebo, las mujeres de 65 años o más (edad promedio de 71 años) que recibieron estrógenos equinos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA) por vía oral durante un promedio de cuatro años de seguimiento presentaban el doble de riesgo de desarrollo de una probable demencia. La diferencia de riesgo absoluto de probable demencia fue de 23 casos adicionales por cada 10000 personas-años (45 frente a 22) en las mujeres que recibieron CEE/MPA, y el riesgo relativo fue igual a 2,05.

En otro estudio complementario de la WHI (WHIMS), de diseño aleatorizado y comparativo con placebo en el que se administró estrógeno solo, la diferencia absoluta entre riesgos de demencia probable después de un seguimiento medio de 5,2 años fue de 12 casos adicionales por 10000 años-persona (37 frente a 25) en las mujeres que recibieron el EEC, y el riesgo relativo fue igual a 1,49; dicho riesgo no llegó a tener significación estadística en comparación con el placebo ( $p = 0,18$ ).

Dado que en ambos estudios participaron mujeres de entre 65 y 79 años de edad, no se sabe si estos hallazgos se aplican asimismo a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

El subestudio del WHIMS de administración de estrógenos solos sigue en curso y no se dispone de datos todavía. Por consiguiente, no se sabe si estos hallazgos se aplican solamente a la estrogenoterapia.

En ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados e importantes realizados hasta la fecha con productos transdérmicos a base de estrógenos solos o de una asociación de estrógenos y progestágenos se ha evaluado el riesgo asociado al TRH de desarrollo de una probable

demencia. Por consiguiente, no hay datos que permitan concluir que la frecuencia de desarrollo de una probable demencia sea distinta con Estragest® TTS.

### Angioedema

Los estrógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en las mujeres que padecen angioedemas hereditarios.

### PRECAUCIONES

#### Precauciones previas al inicio del tratamiento con Estragest® TTS

Antes de empezar o reanudar una TRH, es preciso obtener los antecedentes médicos completos, tanto personales como familiares, y efectuar un examen físico, incluido de pélvis y de mama (ver "CONTRAINDICACIONES y "ADVERTENCIAS").

Se procurará administrar la dosis más reducida durante el menor tiempo posible.

Las mujeres histerectomizadas que necesiten un tratamiento hormonal posmenopáusico deben recibir un TRH a base de estrógeno solo, a no ser que haya indicaciones en contra, como la endometriosis.

Se recomienda precaución cuando existan factores de riesgo de tumores estrogendependientes (p. ej., parientes de primer grado que hayan tenido cáncer de mama alguna vez).

Se debe informar a las mujeres que Estragest® TTS no es un anticonceptivo y que tampoco restablece la fecundidad.

#### Monitoreo durante el tratamiento con Estragest® TTS

Durante el tratamiento se recomienda efectuar controles periódicos, cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada caso individual. En las mujeres que reciben un tratamiento de restitución hormonal se deben sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos a lo largo del tiempo, así como reconsiderar periódicamente la necesidad de continuar el TRH.

Deben ser objeto de una observación estricta las mujeres que presenten una de las siguientes afecciones o antecedentes de ellas (aunque hayan ocurrido durante el embarazo o una terapia hormonal anterior): liomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis, trastornos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos renales o hepáticos (p.ej. adenoma hepático), diabetes mellitus con o sin afectación vascular, colelitiasis, migraña o cefalea aguda, lupus eritematoso sistémico, hiperplasia del endometrio, epilepsia, asma, otosclerosis, afección de la vesícula biliar, ictericia y prurito estrogénicos.

Se debe tener presente que dichas afecciones pueden repetirse o agravarse durante un tratamiento con estrógenos.

Si durante la TRH se diagnostica o se sospecha agravamiento de alguna de las condiciones anteriormente mencionadas, deberán reevaluarse los beneficios y los riesgos de la TRH en forma individual.

Los estrógenos pueden provocar retención de líquidos, por lo que las mujeres con disfunción cardíaca o renal deben ser objeto de una observación estricta.

Se advertirá a las mujeres que deben comunicar a su médico cualquier cambio que noten en las mamas. Se efectuarán análisis complementarios (entre ellos, una mamografía), según la práctica vigente en materia de detección sistemática, adaptándolos a las necesidades clínicas propias de cada mujer.

Se debe controlar regularmente la función tiroidea en las pacientes que están recibiendo estrógenos y necesitan un tratamiento reconstitutivo con hormonas tiroideas, a fin de que la concentración de la hormona tiroidea permanezca dentro de un intervalo aceptable de valores.



### Interrupción del tratamiento con Estragest® TTS

El tratamiento deberá suspenderse en las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, elevación significativa de la tensión arterial, aparición de cefalea de tipo migrañosa y embarazo, o si surge una de las afecciones enumeradas en la sección "CONTRAINDICACIONES".

### Interacciones

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede aumentar si se administran conjuntamente con sustancias inductoras de las enzimas que metabolizan los medicamentos (en particular las enzimas del citocromo P450), tales como anticonvulsionantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Se recomienda precaución si la paciente recibe inhibidores de la proteasa (p. ej. ritonavir y nelfinavir), que a pesar de ser potentes inhibidores confirmados de las enzimas del citocromo P450, poseen al contrario propiedades inductoras si se utilizan conjuntamente con hormonas esteroideas.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos.

En el marco clínico, el aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede disminuir su efecto y modificar el perfil de la metrorragia.

Dado que la administración de una TRH por vía transdérmica permite evitar el efecto de primer paso hepático, los inductores enzimáticos afectan menos a los estrógenos y progestágenos transdérmicos que a las hormonas orales.

La estrogénoterapia puede interferir algunas pruebas de laboratorio, como los análisis de tolerancia a la glucosa o de la función tiroidea.

### Embarazo y lactancia

**Embarazo:** Estragest® TTS no debe emplearse durante el embarazo. Tanto los estrógenos como los progestágenos pueden causar daño al feto cuando se administran a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** Estragest® TTS no debe emplearse durante la lactancia. Los estrógenos y los progestágenos son excretados en la leche materna y pueden reducir su producción.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconocen.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que padecieron las mujeres que reciben un tratamiento con Estragest® TTS en estudios clínicos controlados fueron similares a las asociadas a otros productos de TRH transdérmicos.

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) y desde la comercialización del producto se han enumerado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se ordenan según su frecuencia, primero las más frecuentes. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas figuran en orden de gravedad decreciente. Además, también se especifica la frecuencia correspondiente aplicando la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ); *frecuente* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *poco frecuente* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *rara* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy rara* ( $< 1/10\ 000$ ), incluyen las comunicaciones aisladas y las reacciones de frecuencia desconocida.



Tabla 1

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)</b>	
<i>Poco frecuente</i>	Cáncer de mama.
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<i>Muy rara:</i>	Reacciones anafilactoides. (2)
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Hipersensibilidad.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Depresión, nerviosismo, inestabilidad afectiva, trastorno de la libido.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuente:</i>	Cefalea.
<i>Poco frecuente:</i>	Mareos.
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Migraña o jaqueca.
<b>Trastornos cardiovasculares</b>	
<i>Poco frecuente:</i>	Palpitaciones.
<i>Rara:</i>	Embolia, hipertensión, várices (también exacerbación)..
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuente:</i>	Náuseas, dolor abdominal.
<i>Poco frecuente:</i>	Distensión abdominal.
<i>Muy rara:</i>	Anomalías de la función hepática (asintomáticas, ictericia colestásica).
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Colelitiasis, vómitos, diarrea, trastorno de la vesícula biliar, aumento de transaminasas, dispepsia.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Muy rara:</i>	Dermatitis de contacto, cambio de pigmentación post-inflamación (reversible), prurito generalizado, exantema generalizado.
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Alopecia, cloasma.
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	
<i>Poco frecuente:</i>	Dolor en las extremidades (dolor de piernas [1]).
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Dorsalgia.
<b>Trastornos del aparato reproductor y mamarios</b>	
<i>Muy frecuente:</i>	Malestar en los senos.
<i>Frecuente:</i>	Hiperplasia endometrial, oligometrorragia, pérdida sanguínea (hemorragia).
<i>Frecuencia desconocida:*</i>	Leiomioma uterino, mastalgia, dolor con la palpación de la mama.
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>	
<i>Muy frecuente:</i>	Reacciones en el lugar de aplicación del parche.
<i>Poco frecuente:</i>	Edema, aumento o pérdida de peso.

(\*) Notificadas desde la comercialización del medicamento.

- (1) Sin relación con una enfermedad tromboembólica y generalmente transitorio (duración de 3 a 6 semanas).
- (2) Algunas de estas mujeres presentaban antecedentes de alergia o de trastornos alérgicos.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas a tratamientos con estrógenos y progestágenos:

- Neoplasias estrogendependientes, benignas o malignas, como el cáncer de endometrio.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Infarto de miocardio.
- Demencia.
- Ojo seco.
- Cambios en la composición de las lágrimas.

### **SOBREDOSIFICACION**

Debido al modo de administración, el riesgo de una sobredosis de estradiol o de noretisterona acetato (NETA) es mínimo, aunque si fuera necesario, los efectos de una sobredosis desaparecen rápidamente si se retira el parche.

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247*

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

### **INFORMACION PARA LA PACIENTE**

**Lea cuidadosamente este prospecto antes de empezar a usar ESTRAGEST® TTS.**

Conserve este prospecto. Podría usted necesitarlo de nuevo.

Consulte con su médico o farmacéutico, si le queda alguna duda.

Estragest® TTS le ha sido recetado a usted personalmente y no debe pasarlo a otras personas, incluso si sus síntomas son similares a los suyos.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

**1 QUE ES ESTRAGEST TTS® Y PARA QUE SE UTILIZA**

**2 ANTES DE USAR ESTRAGEST® TTS**

**3 COMO SE DEBE USAR ESTRAGEST® TTS**

**4 POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

**1 QUE ES ESTRAGEST TTS® Y PARA QUE SE UTILIZA**

**Qué es Estragest TTS®**

Estragest® TTS es un parche transdermal.

La sustancia activa de Estragest® TTS son estradiol y acetato de noretisterona.

Los otros componentes de Estragest® TTS son alcohol, parafina líquida, copolímero de etileno-vinilacetato, poliestireno vinilacetato, poliisobutileno.

**Para qué se utiliza Estragest TTS®**

Estragest® TTS es un tipo de tratamiento conocido como terapia de restitución hormonal (TRH). Le proporciona a usted una asociación de dos hormonas, el estradiol y el acetato de noretisterona (NETA) y por esa razón se lo conoce como terapia de restitución hormonal.

Estragest® TTS se usa para aliviarle las molestias que puede usted sentir tras la aparición de la menopausia (es decir, cuando se le retiran las reglas). También se puede usar para prevenir la osteoporosis (rarefacción de los huesos, que se fracturan con mayor facilidad), riesgo que se acrecienta después de la menopausia. Puede usted discutir con el médico las ventajas y los riesgos de Estragest® TTS, así como de otras terapias alternativas.

**Alivio de los síntomas de la menopausia:** Estragest® TTS se utiliza para ayudar a aliviar las molestias que puede experimentar durante y después de la menopausia. La menopausia es una fase natural en la vida de todas las mujeres, que suele sobrevenir entre los 45 y los 55 años. Puede también ocurrir en mujeres más jóvenes, a las que se les han extirpado quirúrgicamente los ovarios. Después de la menopausia su organismo produce estrógenos en cantidades mucho menores que con anterioridad, lo cual puede dar lugar a síntomas desagradables, tales como rubefacción en la cara, el cuello y el pecho, sofocos (sensaciones súbitas de calor y sudoración en todo el cuerpo), alteración del sueño, irritabilidad y depresión. Algunas mujeres también sufren problemas con el control de la orina y sequedad vaginal, que puede dar lugar a irritaciones durante las relaciones sexuales y después de éstas. Se pueden administrar estrógenos para reducir o eliminar tales síntomas.

Estragest® TTS se usa en mujeres a las que *no* se les ha practicado una histerectomía (operación para extirpar la matriz), es decir, que aún conservan el útero, unos pocos años después de la aparición de la menopausia. Se usa continuamente y, por lo tanto, *no* suele dar lugar a menstruaciones regulares. El estradiol es una hormona natural femenina que pertenece al grupo de los estrógenos. Se trata de la misma hormona que sus ovarios producen en grandes cantidades antes de la menopausia. El acetato de noretisterona es una hormona que pertenece al grupo de los progestágenos. Sus efectos son similares a los de la hormona femenina progesterona, que sus ovarios producían asimismo antes de la menopausia.

Las mujeres a las que *no* se les ha practicado una histerectomía (operación para extirpar la matriz) necesitan la asociación de estrógeno y progestágeno como terapia de restitución hormonal. Ello se debe a que los estrógenos estimulan el crecimiento del revestimiento interno de la matriz (denominado endometrio). Antes de la menopausia, dicho revestimiento suele desprenderse en el momento de la menstruación debido a la acción de un progestágeno natural. No obstante, si durante la terapia de restitución hormonal se administra una cantidad suplementaria de estrógenos, ello puede conducir a hemorragias vaginales irregulares y a un crecimiento anormal del revestimiento interno de la matriz, denominado hiperplasia endometrial. El progestágeno que contiene Estragest® TTS ayuda a impedir que el revestimiento interno de la matriz sufra tal anomalía.

**Prevención de la osteoporosis:** A partir de los 40 años, y sobre todo después de la menopausia, algunas mujeres padecen osteoporosis, es decir, una rarefacción de los huesos, que se vuelven más frágiles y se fracturan con mayor facilidad. El riesgo de osteoporosis aumenta con la ausencia de estrógenos. Tomando estrógenos después de la menopausia, se disminuye la pérdida ósea y pueden ayudar a prevenir la osteoporosis. Usted y su médico deben discutir los riesgos y beneficios de Estragest® TTS y otras terapias alternativas.

Estragest® TTS *no* se debe usar para prevenir la enfermedad cardíaca.

Estragest® TTS no es un anticonceptivo ni tampoco restaura la fertilidad.

Si tiene alguna duda sobre por qué le han prescrito este medicamento, pregúntele a su médico.

### Cómo funciona Estragest® TTS

Cuando Estragest® TTS se aplica sobre la piel, el parche libera pequeñas cantidades de estradiol y NETA, que directamente pasan a través de la piel al torrente sanguíneo. Estradiol es idéntico a la hormona natural que es producida por los ovarios antes de la menopausia (momento en que se detiene su período menstrual).

### Seguimiento durante el tratamiento con Estragest® TTS

Consulte a su médico con regularidad, y por lo menos una vez al año haga un chequeo completo. Algunas mujeres necesitan ir más seguido. Usted y su médico deben discutir si existe alguna necesidad de ajustar o continuar el tratamiento.

Su médico revisará sus senos y cadera. Es importante aprender a examinar sus propios senos, y de hacerlo con regularidad. Dígale a su médico si sospecha alguna anomalía.

Usted puede tener algo de sangrado irregular o manchado durante los primeros meses de tratamiento. El sangrado por lo general se vuelve más ligero y menos frecuente con el tiempo, y eventualmente se detiene. Si tiene sangrado abundante o continua sangrado o manchado después de unos meses de tratamiento, dígale a su médico, posiblemente el tratamiento requiera ser re-evaluado si es necesario.

Informe a su médico con suficiente antelación de cualquier hospitalización o cirugía. Si usted tiene que ir al hospital de forma inesperada, dígale al médico que está utilizando Estragest® TTS. El riesgo de desarrollar coágulos de sangre puede aumentar temporalmente las operaciones siguientes, o lesiones graves, o si tiene que permanecer en cama durante mucho tiempo. Estragest® TTS no debe reiniciarse hasta que esté completamente móvil.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para tratar el hipotiroidismo (una condición en la cual la glándula tiroides no logra producir suficiente hormona tiroidea), mientras que usted está en tratamiento con Estragest® TTS. Su médico tendrá que controlar regularmente sus niveles de hormona tiroidea.

Dígale a su médico o farmacéutico lo antes posible si usted no se siente bien mientras está utilizando Estragest® TTS.

Consúltele a su médico o farmacéutico para responder a cualquier pregunta que pueda tener.

## 2 ANTES DE USAR ESTRAGEST® TTS

Siga con atención todas las instrucciones que le hayan dado su médico. Ellas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Lea la siguiente información antes de usar Estragest® TTS.

### No use Estragest® TTS

- Si es alérgico (hipersensible) a Estragest® TTS (estradiol o norestisterona) o a cualquiera de los componentes de Estragest® TTS nombrados al inicio de este prospecto.
- Si en la actualidad sufre, o ha sufrido, de cáncer de mama, de endometrio (el endometrio es el revestimiento interno de la matriz) o de cualquier otro cáncer sensible a los estrógenos.
- Si padece de hemorragias vaginales anormales que no hayan sido investigadas.
- Si padece una enfermedad hepática grave.
- Si en la actualidad se le forman coágulos de sangre en los vasos sanguíneos o ya le ha sucedido con anterioridad; esto puede dar lugar a una inflamación dolorosa de las venas

(tromboflebitis) o a una obstrucción de un vaso sanguíneo de las piernas (trombosis venosa profunda), de los pulmones (embolia pulmonar) o de otros órganos.

- Si en el pasado ha sufrido usted un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.
- Si padece de una enfermedad de los pigmentos sanguíneos denominada porfiria.
- Si está embarazada o piensa que puede estarlo.
- Si está amamantando a su bebé.

Si alguno de los puntos mencionados anteriormente aplica a Usted, dígaselo a su médico y no utilice Estragest® TTS.

Si piensa que usted puede ser alérgico, consulte con su médico.

**Tenga especial cuidado con Estragest® TTS**

Antes de iniciar el tratamiento con Estragest® TTS considerará con su médico sus antecedentes personales, tanto patológicos y fisiológicos como familiares. Se le hará un reconocimiento médico y ginecológico completo.

Dígale al médico si padece, o ha padecido, cualquiera de las siguientes enfermedades:

- cáncer de mama (usted o alguien en su familia más cercana);
- bultos en los pechos;
- fibromas u otros tumores benignos de la matriz;
- endometriosis (trastorno de la pelvis que da lugar a menstruaciones dolorosas);
- ictericia o prurito debidos al tratamiento con estrógenos o durante el embarazo;
- problemas cardíacos, renales o hepáticos;
- enfermedad de la vesícula biliar;
- presión arterial alta;
- asma;
- epilepsia;
- diabetes;
- migraña;
- otosclerosis (pérdida de audición debida a problemas de los huesecillos del oído);
- concentraciones elevadas de los lípidos sanguíneos;
- hipotiroidismo, una condición en la cual la glándula tiroidea no logra producir suficiente hormona tiroidea y para el que son tratados con la terapia de reemplazo de hormona tiroidea;
- una condición llamada angioedema hereditario o si ha tenido episodios de rápida hinchazón de las manos, pies, cara, labios, ojos, lengua (dificultad respiratoria), la garganta o el tracto digestivo.

Si cualquiera de estas situaciones le afecta, informe a su médico antes de utilizar Estragest® TTS. Puede que el médico desee tomar precauciones especiales si usted sufre de alguno de estos problemas.

No olvide que deberá decirle al médico si cree usted que corre un riesgo elevado de que se le formen coágulos de sangre en los vasos sanguíneos. Dicho riesgo se incrementa con la edad y puede asimismo aumentar:

- Si usted o alguno de sus familiares más cercanos ha sufrido en algún momento de coágulos sanguíneos en las piernas o en los pulmones.
- Si usted padece de lupus eritematoso diseminado (que es una enfermedad del tejido conjuntivo).
- Si usted es obesa.

- Si usted ha tenido varios abortos involuntarios.
- Si tiene varices.

Si usted tiene alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

#### Uso de otros medicamentos

Informe al médico si está usted tomando o ha tomado en fechas recientes cualquier otro medicamento. No olvide que deberá mencionar también los que se compran sin receta.

En especial, estos medicamentos incluyen los siguientes: ansiolíticos (por ejemplo, meprobamato, medicamentos antiepilépticos [por ejemplo, fenobarbital, fenitoína o carbamazepina]); un fármaco antiinflamatorio denominado «fenilbutazona»; antibióticos y otros medicamento antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz, ritonavir, nelfinavir) y medicamentos de fitoterapia (por ejemplo, la hierba conocida como Corazoncillo de San Juan).

Estragest® TTS puede afectar a estos medicamentos o, a la inversa, éstos pueden afectar su actividad. Puede que el médico necesite ajustar la dosis de su tratamiento.

Dígale a su médico que está en tratamiento con Estragest® TTS si van a tener que hacerle pruebas de laboratorio. Algunas pruebas de laboratorio, como pruebas de tolerancia a la glucosa o la función tiroidea, puede verse afectada por la terapia Estragest® TTS.

#### Niños y Adolescentes

Estragest® TTS no se debe prescribir en niños.

#### Embarazo y Lactacia

No use Estragest® TTS si está usted embarazada o si planea estarlo. Puede ser perjudicial para su bebé si lo usa durante el embarazo.

No le dé el pecho a su bebé si está usando Estragest® TTS.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Estragest® TTS no es un anticonceptivo y no impide el embarazo.

#### Conducción de vehículos y utilización de maquinarias

Estragest® TTS no afecta su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias.

### 3 COMO SE DEBE USAR ESTRAGEST® TTS

Siga con atención todas las instrucciones que le haya dado su médico. No exceda la dosis recomendada.

#### Cómo utilizar Estragest® TTS

Usted tendrá que usar un parche todo el tiempo. Usted tendrá que reemplazar el parche cada 3 ó 4 días,

#### Cómo iniciar el tratamiento con Estragest® TTS

Es posible que tenga un poco de sangrado durante los primeros meses de tratamiento. Por lo general, se vuelve más ligero, menos frecuente y, finalmente, se detiene después de unos meses. La mayoría de las mujeres que usan Estragest® TTS dejan de tener períodos (después de 3 meses de tratamiento). Dígale a su médico si tiene sangrado abundante o irregular después de unos meses de tratamiento

Consulte con el médico o el farmacéutico si le queda alguna duda.

Novartis Argentina  
Farm. Epsa S.A.  
Co-Directora Técnica  
Cta. de Asesoría Reguladora  
Apoderada

### Cuándo se debe iniciar el tratamiento con Estragest® TTS

Si usted ya está usando otro tipo de terapia de restitución hormonal (parches o comprimidos) que contengan estrógenos o progestágenos, no los interrumpa hasta que haya terminado su ciclo menstrual actual. Empiece a usar Estragest® TTS al día siguiente. Si usted suele tener una menstruación al final de cada ciclo, puede empezar a usar Estragest® TTS el primer día que comience a sangrar.

No deje pasar un periodo de tiempo entre su antiguo tratamiento y los parches de Estragest® TTS.

Usted no debe comenzar a utilizar Estragest® TTS antes por lo menos veinticuatro meses después de su último período.

En el caso de que usted no esté usando otra forma de terapia de restitución hormonal, puede iniciar el uso de Estragest® TTS en el momento de su ciclo menstrual que más le convenga.

En ningún caso deberá empezar a usar Estragest® TTS hasta que hayan transcurrido al menos veinticuatro meses después de su última menstruación.

### Dónde se aplica Estragest® TTS

Escoja cualquier zona de la piel por debajo de la cintura. La mayoría de las pacientes encuentran que los glúteos son el mejor sitio, ya que su piel suele irritarse menos. Por ello, le recomendamos que se aplique el parche de Estragest® TTS en los glúteos siempre que le sea posible. Puede asimismo intentarlo en la parte inferior de la espalda, la cadera, el abdomen o el tercio superior de los muslos. Evite la cintura, ya que la ropa ajustada podría despegarle el parche.

No aplique el parche en las mamas o cerca de ellas.

Cuando cambie el parche (de acuerdo a su agenda de 3 a 4 días), el nuevo parche debe aplicarlo en un sitio diferente. Espere por lo menos una semana antes de aplicarlo nuevamente en el área de la piel utilizada anteriormente. No esponga el parche a la luz solar directa.

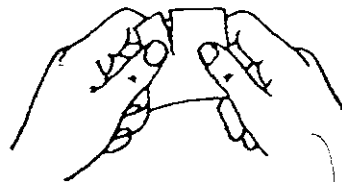
Antes de aplicarse Estragest® TTS, asegúrese que su piel esté:

- Limpia, seca y fresca.
- Libre de cremas, lociones, aceites o polvos.
- Libre de cortes y/o irritaciones.

### Cómo aplicarse Estragest® TTS

Cada parche se halla envuelto en un sobre herméticamente sellado. Abra el sobre rasgándolo por la muesca (no use tijeras) y extraiga el parche.

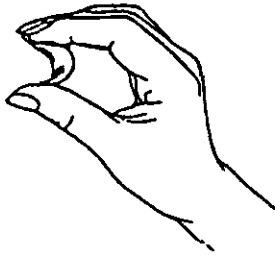
Asegúrese de que ha quitado el parche usado antes de aplicar el nuevo.



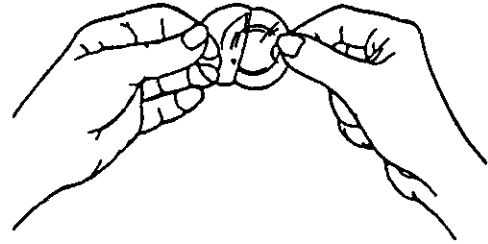
El lado adhesivo del parche, es decir, el que colocará usted sobre la piel, está cubierto por un revestimiento protector rígido y transparente. Esta película debe ser removida antes de que el parche sea pegado sobre la piel. Sujete el parche con la cubierta protectora hacia usted.

Agarre el parche entre los dedos índice y pulgar, con el revestimiento liso protector mirando hacia usted (Figura 1). Frótelo varias veces entre ambos dedos hasta que se despegue una

pequeña sección del borde y, luego, retire el revestimiento (Figura 2) y tírelo. Evite tocar el adhesivo y recuerde que el parche no se debe plegar, con vistas a que la superficie adhesiva no se pegue sobre sí misma. Ahora aplique el parche.



1



2

Con la palma de la mano, pegue firmemente el lado adhesivo del parche sobre el lugar que haya escogido. Haga presión durante 10 a 20 segundos.

Asegúrese de que está bien adherido, en especial en los bordes, pero una vez que haya aplicado el parche sobre la piel, no tire de él para comprobar si se ha pegado bien.

Aplique el parche inmediatamente después de abrir el sobre y quitar la película protectora. Estragest® TTS debe utilizarse continuamente hasta que sea la hora de reemplazarlo con un nuevo parche. Es posible que desee experimentar con diferentes ubicaciones en la aplicación de un nuevo parche, para encontrar las que más cómodo para usted y donde la ropa no roce con el parche.

Bañarse, nadar, ducharse o hacer ejercicio no debería afectar el parche si este estuviera correctamente aplicado. Si el parche se sale, simplemente sacúdalo para eliminar el agua, seque la piel de fondo y vuelva a aplicar de la manera habitual.

Al tomar sol o el uso de un solarium, siempre asegúrese de que el parche está cubierto por la ropa.

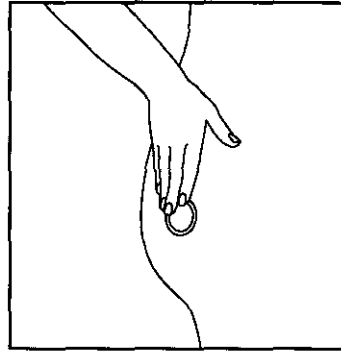
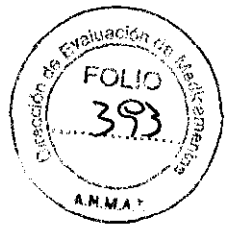
Para nadar, puede usar el parche debajo de su traje de baño.

Nunca aplique un parche para la piel sudorosa o inmediatamente después de un baño o ducha caliente. Espere hasta que la piel esté completamente fría y seca.

Si el parche se desprende, vuelva a aplicar el mismo parche en un área diferente de la piel (ver "Dónde aplicar Estragest® TTS"). Asegúrese de elegir un área limpia, seca, libre de lociones. Si el parche no se adhiere por completo a su piel, use un parche nuevo. No importa si esto sucede, vuelva a cambiar el parche el mismo día como se especifica en el calendario inicial. Los principios activos en el parche se encuentran en un gel, que es incoloro. Esto no quiere decir que el parche esté vacío.



4660



### Quando aplicar Estragest® TTS

Los parches se deberán cambiar dos veces por semana, por ejemplo, cada 3 o 4 días, siempre los mismos días de la semana, por ejemplo, los lunes y los jueves. Escoja dos días que le sean fáciles de recordar. En el envase encontrará usted etiquetas destinadas a refrescarle la memoria. Saque la etiqueta del día de la semana en que inicia el tratamiento y péguela en el interior de la caja.

Cuando llegue el momento de cambiar el parche, despéguelo y dóblelo por la mitad, con el lado adhesivo en el interior. Deshágase del parche con cautela y asegúrese de desecharlo lejos del alcance de los niños, ya que todavía contiene algo de la medicación. Si queda adhesivo en su piel, permita que el área se seque durante 15 minutos. A continuación, puede eliminar los residuos de adhesivo frotando suavemente el área con una crema o loción. Aplique el parche al lado de un área diferente de la piel limpia y seca. La misma zona de la piel no debe ser utilizado de nuevo por lo menos una semana después del retiro del parche

### Por cuánto tiempo se debe utilizar Estragest® TTS

El tratamiento con Estragest® TTS debe continuar mientras sea necesario.

Por lo general, que va a utilizar Estragest® TTS durante varios meses o más. Esto ayudará a controlar los síntomas y prevenir la pérdida ósea después de la menopausia.

Periódicamente, usted y su médico deberán hablar sobre los posibles riesgos y beneficios asociados con la TRH, y decidir si usted aún necesita tratamiento.

Las mujeres que usan terapia de reemplazo hormonal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos, cáncer de mama, cáncer del útero (matriz), las enfermedades del corazón, derrame cerebral o probable demencia (deterioro de la memoria o la capacidad mental).

Las mujeres que toman estrógenos solos o en combinación con progestágenos durante un largo periodo de tiempo, pueden tener un riesgo mayor de ser diagnosticados con cáncer de ovario que las mujeres que no usan estrógenos. El riesgo con el tratamiento Estragest® TTS, que combina estrógenos y progestágenos, no se conoce.

Usted y su médico deberán conversar sobre estos riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el estado de su médico personal.

### Si usted ha utilizado más Estragest® TTS del que debiera

Debido a la forma Estragest® TTS se utiliza, es poco probable que vaya a utilizar más Estragest® TTS del que debiera. Sin embargo, si lo hace, consulte a su médico inmediatamente.

### Si se olvidó de aplicar Estragest® TTS

Si se le olvida cambiar el parche, cámbielo por otro parche tan pronto como se acuerde. No importa si esto sucede, vuelva a cambiar el parche en el día especificado en el calendario inicial.

#### 4 POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Todos los medicamentos pueden dar lugar a efectos secundarios. A veces éstos son graves, pero la mayor parte de las veces no lo son.

Algunos efectos secundarios pueden ser serios:

- Signos de una reacción alérgica: dificultad respiratoria súbita, opresión torácica, sarpullido general, hinchazón o picazón.
- Signos de ictericia: coloración amarilla de los ojos o la piel.
- Signos o síntomas de la formación de coágulos sanguíneos en su cuerpo: dolores en las pantorrillas, en los muslos o en el tórax, dificultad respiratoria súbita, tos con expectoración sanguinolenta;
- Signos o síntomas de un ataque al corazón: dolor torácico, mareos, náuseas, dificultad respiratoria, pulso irregular;
- Signos o síntomas y signos de un accidente cerebrovascular: síncope, insensibilidad o debilidad de los brazos y las piernas, dolor de cabeza, mareos y confusión, trastornos de la vista, dificultad para tragar, lenguaje mal articulado y pérdida del lenguaje.

Si usted experimenta alguno de ellos, dígaselo a su médico de inmediato.

Algunos efectos secundarios son muy comunes:

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).*

- Mamas sensibles, dolorosas o hinchadas.
- Picazón bajo el parche, enrojecimiento de la piel en el lugar donde estaba aplicado el parche.

Si alguno de estos aplica a usted son severos, dígaselo a su médico.

Algunos efectos secundarios son comunes:

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 y 10 de cada 100 pacientes).*

- dolor de cabeza.
- náuseas.
- sangrado vaginal irregular abundante o constante manchado (posibles signos de hiperplasia endometrial).

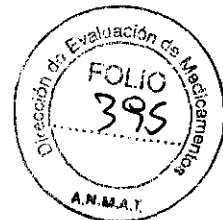
Si alguno de estos aplica a usted, dígaselo a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes comunes:

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 y 10 de cada 1000 pacientes).*

- Bultos en los senos (posibles signos de cáncer de mamas).
- Mareos.
- Taquicardia.
- Meteorismo abdominal, retortijones abdominales.
- Dolor (ej. en piernas, abdominal).
- Hinchazón de las piernas, los tobillos, los dedos o el abdomen, debida a la retención de líquido.

4 6 6 0



- Cambios de peso.

Si alguno de estos aplica a usted son severos, dígaselo a su médico.

**Algunos efectos secundarios son raros:**

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 y 10 de cada 10000 pacientes).*

- Incremento de la presión arterial

Si alguno de estos aplica a usted son severos, dígaselo a su médico.

**Algunos efectos secundarios son muy raros:**

*(Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 y 10 de cada 100000 pacientes).*

- Sarpullido, picazón, inflamación de la piel.
- Cambio de color de la piel.

Si alguno de estos aplica a usted son severos, dígaselo a su médico.

**Algunos efectos secundarios son de frecuencia desconocida:**

- Cambios del humor (p. ej. depresión, nerviosismos, etc.).
- Trastornos de la libido.
- Migraña.
- Diarrea.
- Vómitos.
- Trastornos en la vesícula (tendencia a formar cálculos biliares).
- Malestar estomacal o esofágico después de las comidas (dispepsia).
- Oscurecimiento de la piel particularmente en la cara o abdomen (cloasma).
- Fibromas (tumores benignos de útero).

Si alguno de estos aplica a usted son severos, dígaselo a su médico.

**Otros efectos secundarios que han sido asociados al tratamiento con HRT:**

- Crecimiento anormal de tumores relacionados a estrógenos, por ejemplo, cáncer del revestimiento interno del útero (cáncer endometrial).
- Disminución de la memoria.
- Ojo seco.
- Molestias con el uso de lentes de contacto.

Si usted nota cualquier otro efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 8 y 24 sistemas terapéuticos transdérmicos.

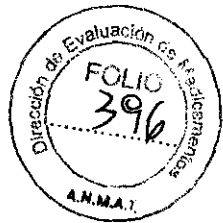
## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C, proteger de la luz solar directa. No lo guarde en el refrigerador.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.638

4660



Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Av. Gral. Lemos 2809, Villa de Mayo, Pdo. de Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

Ultima revisión: CDS 15/03/2010.-

Novartis Argentina S.A.  
Pamela Ochoa  
Co-Directora Técnica - M.D. 10.010  
Gr. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada