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

DISPOSICIÓN Nº 4029

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020117-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LINDISC 100 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL 7,6 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.981.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 200 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN N° 4029

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 149 a 198, desglosando de fojas 149 a 164, para la Especialidad Medicinal denominada LINDISC 100 / ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL 7,6 mg, propiedad de la firma BAYER S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-020117-11-3

DISPOSICIÓN Nº 4029

nc

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

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

LINDISC 100
ESTRADIOL

ADHESIVO TRANSDERMAL (PARCHE) DE ESTRADIOL.

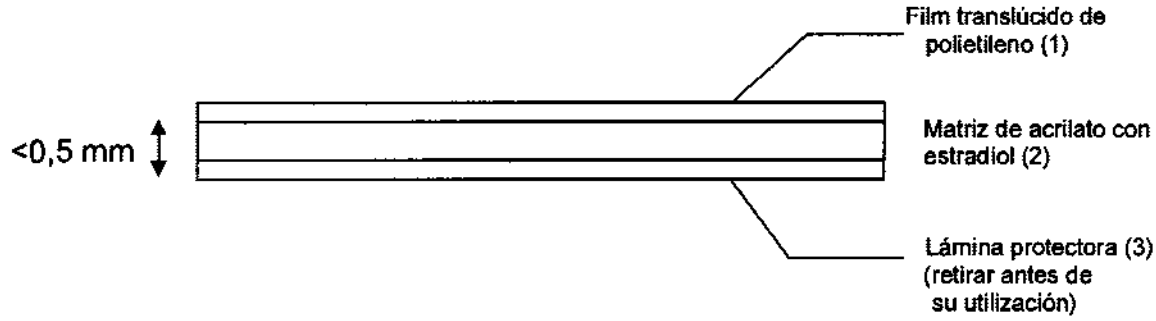
Venta bajo receta — Elaborado en EE.UU

COMPOSICIÓN:
Cada parche transdérmico contiene:
Estradiol 7,6 mg
(equivalente a 7,8 mg de hemihidrato de estradiol)
Acrilato copolímero 199,8 mg, oleato de etilo 38,5 mg, miristato de isopropilo 19,3 mg, monolaureato de glicerilo 9,6 mg, film de polietileno de baja densidad ≥ 25,0 cm^2, film de poliéster ≥ 25,0 cm^2, csp.

Tasa de liberación nominal: 100 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.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu.
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13

A.N.M.A.T. FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

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 enzima 17-hidroxiesteroide-dehidrogenasa. Ambas enzimas se encuentran en el hígado, en el tejido adiposo y en el tejido muscular. En la mujer posmenopáusica, la relación estradiol/estrona es de 0,2 aproximadamente, en comparación con los valores >1 habituales en mujeres premenopáusicas.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1606EHD)
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº

A.N.M.A.T. FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

Los trastornos del climaterio pueden corregirse mediante una terapia de sustitución estrogénica, con dosis transdérmicas medias que oscilan entre 25 y 100 µg de estradiol por día.

Estudios observacionales y un gran estudio clínico con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción de la morbilidad por cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas que recibieron TRH. Se desconoce si estos hallazgos se extienden a otros preparados de TRH.

Cualquiera que sea su vía de administración, el estrógeno necesario para corregir las molestias de la menopausia ejerce un efecto de estimulación de la mitosis y de la proliferación del endometrio que depende de las dosis. El tratamiento exclusivo con estrógenos aumenta la frecuencia de hiperplasia endometrial, y por lo tanto, el riesgo de carcinoma endometrial. Para evitar la hiperplasia endometrial se recomienda la administración adicional secuencial de un progestágeno, en dosis adecuadas, durante por lo menos 10 –14 días en las mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: tras la aplicación dérmica de Lindisc 100, el estradiol se absorbe bien a través de la piel. Se han calculado tasas de absorción promedio nominales de 100 µg/día con Lindisc 100.

Distribución: la aplicación semanal de los parches de Lindisc 100 es comparable con la administración endovenosa continua a baja dosis, que consigue una concentración de estradiol estable, uniforme y de ascenso gradual, similar a la verificada en la fase folicular precoz/media de la vida reproductiva. La administración transdérmica suprime las acentuadas fluctuaciones séricas del nivel de estradiol y sus metabolitos que se observan luego de la sustitución oral de estradiol y suprime además la sobrecarga hepática originada por cantidades mayores de estradiol y sus metabolitos, debido a la metabolización presistémica de la hormona después de su administración oral (primer paso hepático).
Por lo tanto, luego de la administración transdérmica, no se producen modificaciones en la síntesis de proteínas hepáticas.

Luego de la administración semanal de Lindisc se alcanzan niveles plasmáticos de 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 cm^2).
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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mun...
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

a estrona y conjugados se desarrolla dentro del rango fisiológico verificado durante la fase folicular precoz del periodo 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 bilis 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

- Control de los síntomas climatéricos

El tratamiento se inicia normalmente con Lindisc 50 una vez por semana. Si se considera necesario, puede prescribirse Lindisc 100. 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 100
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:*

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

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 100 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.

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 100, 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 100 sobre un área de la piel del tronco o zona glútea limpia y seca. Lindisc 100 no debe aplicarse sobre los senos o 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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3862 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

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.
- 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.

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 cutánea en el sitio 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 de vesículas. Las tablas siguientes brindan un resumen de las reacciones adversas más comunes con Lindisc:

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Frecuente (≥ 1/100, < 1/10)**	**Poco frecuente (≥ 1/1000, < 1/100)**
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión, nausea.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema	
Investigaciones	Cambios en el peso corporal	
Trastornos músculo – esqueléticos y del tejido conectivo		Calambres musculares
Trastornos del sistema	Cefalea, mareo	Migraña

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHB) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

A.N.M.A.T. FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

nervioso		
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	Hipersensibilidad mamaria, cambios en el patrón de sangrado uterino (incluyendo hemorragia por disrupción y manchado)	Aumento de tamaño de los senos

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 siquiátricos	Cambios de la libido
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	Aumento de tamaño de los leiomiomas uterinos, cambios en la cantidad de la secreción cervical,
Trastornos cutáneos y del tejido sub-cutáneo	Cloasma o melasma que pueden persistir al suspender el tratamiento, dermatitis alérgica de contacto, prurito post-inflamatorio, exantema generalizado

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema (ver "Advertencias y Precauciones").

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) 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:

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.11

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

- **Tromboembolismo venoso**

Estudios epidemiológicos como así también los estudios controlados y randomizados han sugerido un incremento del riesgo relativo 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 pata 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 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 histerectomizadas.

- **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.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.440

A.N.M.A.T. FOLIO 157 MESA DE ENTRADAS

Dos grandes estudios epidemiológicos empleando estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o combinados en forma continua con acetato de medroxiprogesterona (MPA) demostraron un riesgo estimado de 0,77 ($IC_{95\%}$: 0,59-1,01) y 1,24 ($IC_{95\%}$: 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**

Un estudio epidemiológico comprobó un ligero incremento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que recibieron terapia de reemplazo estrogénica por periodos prolongados (mayor a 10 años), mientras que un metaanálisis de 15 estudios no comprobó aumento de dicho riesgo en mujeres bajo terapia de reemplazo estrogénico. Por lo tanto, la influencia de la terapia estrogénica sobre el cáncer de ovario no es clara.

- **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 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 100, 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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.140

A.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

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 trombótico 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.

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.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.149

A.N.M.A.T. FOLIO 159 MESA DE ENTRADA

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 100 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 100 en niños 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 pacientes con insuficiencia hepática: Lindisc 100 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 100 no ha sido estudiado

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1..

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

en pacientes con alteraciones en la función renal. No hay datos que sugieran un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones renales.

INTERACCIONES

Cuando se inicie la TRH, se suspenderá la administración de anticonceptivos hormonales y se aconsejará a la paciente que, de ser necesario, tome medidas anticonceptivas no hormonales.

- **Interacción con fármacos:**

El tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de las enzimas hepáticas (p. ej., diversos anticonvulsivantes y antimicrobianos) puede aumentar la depuración de las hormonas sexuales y reducir su eficacia clínica. Tales propiedades inductoras de las enzimas hepáticas se han establecido con las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina; también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. La inducción enzimática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

- **Interacción con el alcohol**

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

- **Interacción con pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides sexuales puede afectar los parámetros bioquímicos, por ejemplo, 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación es improbable con esta vía de aplicación. La sobredosificación puede ocasionar: náuseas, vómitos y en algunas pacientes sangrado disruptivo. No existe un antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y deben retirarse los parches.

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 y 4658-7777.

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

PRESENTACIÓN

Envase con 4 parches transdérmicos.

Envase con 12 parches transdérmicos.

PLB_Lindisc 100_CCDS14

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1[illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADA

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, 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: CCDS14
Fecha de última revisión:

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

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 PARCHE

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 PARCHE

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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROF.

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

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

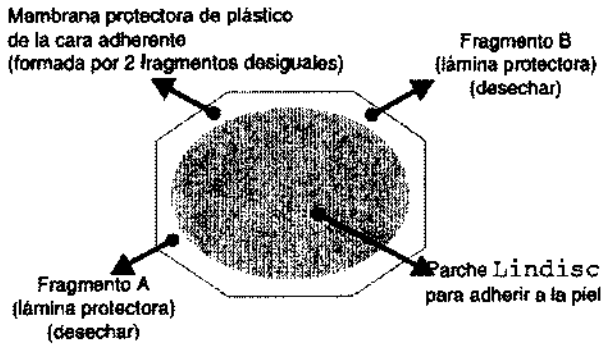


Fig. 2: Cara interna del envase

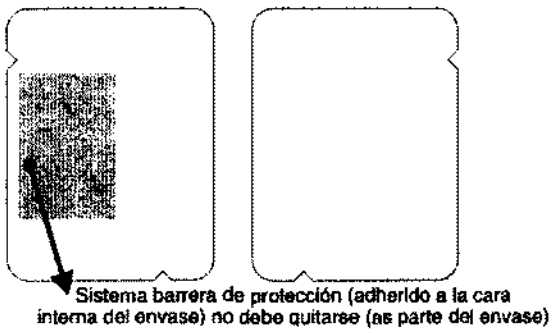
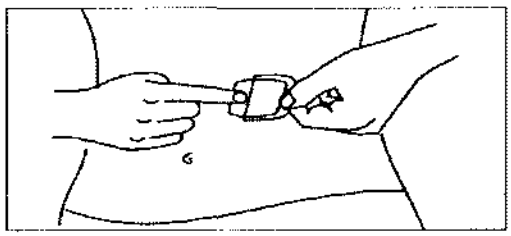


Fig. 4: Aplicar la porción del parche descubierta sobre la piel presionándolo firmemente durante 10 segundos.



BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

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

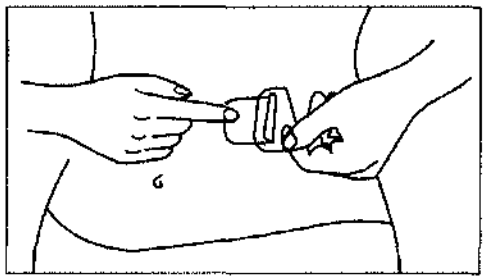


Fig. 6: Presionar el parche en el sitio de aplicación desde el centro y hacia los bordes, asegurando que haga buen contacto con la piel y ejerciendo una presión constante por no menos de 10 segundos.

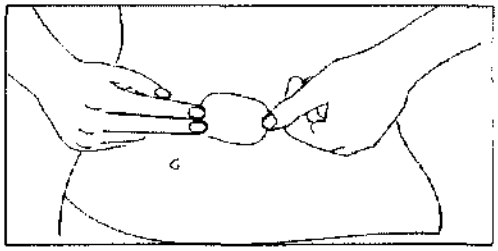
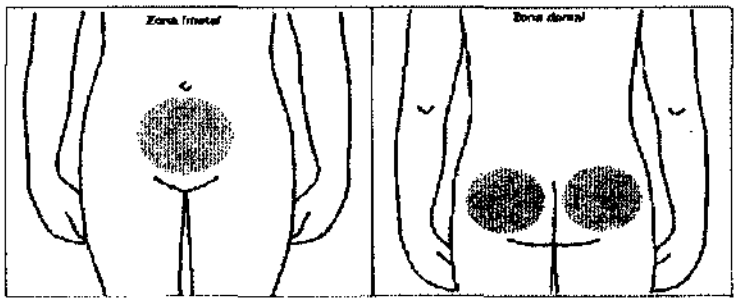


Fig. 7: Lugares sugeridos para aplicar el parche: **región abdominal o glútea** (ver zona sombreada de la figura)



BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.1...