



"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 N° **1828**

BUENOS AIRES, 14 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001508-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AVADEN / ESTRADIOL - GESTODENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg, aprobada por Certificado N° 51.134.

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.



"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° 1828

Que a fojas 131 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 AVADEN / ESTRADIOL - GESTODENO, aprobada por Certificado N° 51.134 y Disposición N° 5746/03, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 90 a 128.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5746/03 los prospectos autorizados por las fojas 90 a 102, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.134 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"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.

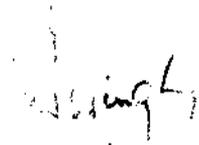
DISPOSICIÓN N° **1828**

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° 1-0047-0000-001508-11-7

DISPOSICION N° **1828**

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°.....**1828**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AVADEN / ESTRADIOL - GESTODENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5746/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004264-03-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5746/03.-	Prospectos de fs. 90 a 128, corresponde desglosar de fs. 90 a 102.-

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



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

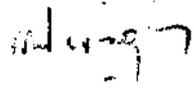
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**14 MAR 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-001508-11-7

DISPOSICIÓN N° **1828**

js


**DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



PROYECTO DE RÓTULO/ PROSPECTO

AVADEN®
ESTRADIOL / GESTODENO
 Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

CONTENIDO

Un envase calendario con 28 comprimidos recubiertos (16 comprimidos recubiertos beige y 12 comprimidos recubiertos azules).

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto beige contiene: estradiol 1 mg (como hemihidrato de estradiol).

Cada comprimido recubierto azul contiene: estradiol 1 mg (como hemihidrato de estradiol), gestodeno 25 µg.

Excipientes: monohidrato de lactosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, povidona 25000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6000, dióxido de titanio, pigmento de óxido de hierro amarillo, pigmento de óxido de hierro rojo, Indigo carmín, talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Reemplazo hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica en mujeres menopáusicas no histerectomizadas. Prevención de la osteoporosis posmenopáusica. La experiencia de este tratamiento en mujeres mayores de 65 años es limitada.

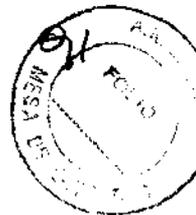
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Avaden contiene 17β-estradiol -el estrógeno humano natural- y el progestágeno sintético gestodeno. El estradiol en este preparado proporciona el reemplazo hormonal durante y después de la menopausia, con un tratamiento eficaz de las molestias climatéricas (p. ej., sofocos, sudoración excesiva, trastornos del sueño, cambios del estado de ánimo, nerviosismo, sequedad vaginal).

BAYER S.A.
MALERIA WILBERGER
FARMACEÚTICA
ARRODERADA
 Avaden CCDS10 Var3952.doc

FARMACIA S.I.D.
 BOGAS DE SAN PEDRO DE LOS BAÑOS (MURCIA)
 Página 1 de 13 **MÓNICA CASARO**
FARMACEÚTICA
 COORDINADORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



El gestodeno parece tener un índice de selectividad (relación entre la actividad progestagénica y la actividad androgénica) sustancialmente mayor que el de algunos progestágenos utilizados anteriormente en TRH (p. ej., levonorgestrel, noretisterona). La adición secuencial de gestodeno previene el desarrollo de una hiperplasia endometrial y ocasiona un sangrado regular similar a la menstruación cada 28 días con una intensidad y duración habitualmente iguales o menores que la menstruación normal y que continúa durante 4-6 días.

Los estudios con este preparado han demostrado que la administración de Avaden reduce los niveles de colesterol total y triglicéridos así como el colesterol asociado a LDL. Se ha demostrado que los parámetros bioquímicos de recambio óseo disminuyen significativamente con el uso de Avaden a largo plazo. Los estudios clínicos con mediciones de la densidad mineral ósea demostraron que Avaden previene eficazmente la pérdida de masa ósea posmenopáusica. Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con TRH reduce el riesgo de fracturas periféricas en mujeres post-menopáusicas.

Estudios observacionales y el ensayo clínico *Women's Health Initiative (WHI)* con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción en la morbilidad del cáncer de colon en mujeres post-menopáusicas que emplean TRH. En el ensayo WHI con monoterapia EEC no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

FARMACOCINÉTICA

Estradiol Absorción: el estradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se metaboliza extensamente durante la absorción y el primer paso hepático y sólo un 5% del fármaco queda biodisponible. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del estradiol tras la administración oral de Avaden. Tras la administración oral de Avaden, sólo se observan cambios graduales de la concentración sérica de estradiol con intervalos de administración de 24 horas. Esta inusual evolución temporal de los niveles séricos de estradiol obedece a la retro-formación de estradiol a partir del gran depósito sérico de sulfato de estrona a través de la estrona (véase más abajo) y también a la recirculación enterohepática de los conjugados de estrógenos eliminados. Tras la administración oral, sólo pueden hacerse estimaciones de la vida media terminal del estradiol, la cual varía entre 10 y 25 horas. Esta duración es similar a la que presenta la vida media terminal de la estrona sérica, pero es significativamente mayor que la de la vida media calculada para el estradiol tras su administración intravenosa. **Distribución:** el estradiol se une de manera no específica a la albúmina sérica y específicamente a la SHBG. Sólo el 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre y el 40-45% se encuentra unido a la SHBG. El estradiol administrado por vía oral induce la formación de SHBG, lo cual influye en la distribución respecto a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción ligada a la SHBG y un descenso de la fracción

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
CCDS10 Var3952.doc

VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



ligada a la albúmina y de la fracción libre que indica una no linealidad de la farmacocinética del estradiol tras la ingestión de Avaden. El volumen de distribución aparente del estradiol tras una administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

Metabolismo: el estradiol es metabolizado casi completamente a través de la conocida vía endógena de los estrógenos, formando también los metabolitos farmacológicamente menos activos estrona y, en mucha menor cuantía, estriol. Los principales metabolitos séricos del estradiol son la estrona y el sulfato de estrona, con concentraciones aproximadamente 6 veces y al menos 150 veces superiores a la del estradiol, respectivamente.

Eliminación: la depuración sérica total de estradiol tras una única administración intravenosa muestra una gran variabilidad, en un rango de aproximadamente entre 10 y 30 ml/min/kg, lo que evidencia una rápida eliminación del estradiol.

El estradiol y sus metabolitos son excretados predominantemente por la orina, con una vida media de aproximadamente 1 día.

Condiciones en equilibrio: tras la administración oral repetida, las concentraciones de estradiol ascienden aproximadamente al doble. Con intervalos de administración de 24 horas, los niveles séricos medios de estradiol, en condiciones de equilibrio, oscilan entre 26-50 pg/ml tras la administración de Avaden. Se estiman en 27 pg/ml las concentraciones promedio de estradiol después de la administración oral repetida de Avaden.

Gestodeno

Tras su administración oral, el gestodeno se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad del gestodeno es de aproximadamente el 100%. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del gestodeno tras la administración de Avaden.

Tras una administración única por vía oral pueden esperarse concentraciones máximas de gestodeno de aproximadamente 1,3 ng/ml menos de una hora después de la ingestión de Avaden. Posteriormente, los niveles séricos de gestodeno descienden en al menos dos fases, con una vida media terminal de unas 23 horas.

Distribución: el gestodeno se fija ampliamente a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1%, aproximadamente, del total de fármaco en suero está presente en forma de esteroide libre y entre el 75% y el 80% se une específicamente a la SHBG. La concentración de SHBG cambia durante el tratamiento con Avaden. Paralelamente, también cambian los niveles séricos de gestodeno, lo que indica un cambio en el tiempo no lineal de la farmacocinética de gestodeno tras su administración oral repetida. El volumen de distribución aparente del gestodeno es de aproximadamente 0,7 l/kg.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc

Página 3 de 13

VERONICA OLIVERA
VERONICA OLIVERA
VERONICA OLIVERA
FARMACEUTICA
COORDINADORA TECNICA
ANTICORUPA PROCELEC/2012/013.019



Metabolismo: el gestodeno es completamente metabolizado, dando lugar en general a metabolitos más polares. No se conocen metabolitos activos.

Eliminación: la tasa total de depuración del suero es de 0,8 ml/min/kg. El gestodeno no se excreta en forma intacta. Sus metabolitos son excretados en una relación orina: bilis de aproximadamente de 6:4. La vida media de los metabolitos excretados por vía urinaria es de aproximadamente 1 día.

Condiciones en equilibrio: la farmacocinética del gestodeno está influida por los niveles de SHBG, los cuales están ligeramente aumentados por el estradiol. Tras la ingestión diaria, los niveles séricos de fármaco aumentan aproximadamente al doble. Los niveles medios de gestodeno en condiciones de equilibrio varían entre 0,4 y 1,1 ng/ml (2 horas después de la administración). Los valores de $C_{máx}$ son aproximadamente 1,5 veces mayores que los valores a las 2 horas. Las concentraciones promedio de gestodeno después de la administración repetida se estiman en 0,7 ng/ml lo cual indica un aumento de los niveles séricos de fármaco proporcional a la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

La estimación del riesgo en humanos se basa en la información toxicológica disponible para los componentes individuales del preparado: 17 β -estradiol y gestodeno.

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

Ni los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas para evaluar una posible actividad tumorigénica ni la información experimental y clínica sobre estradiol indican que Avaden tenga un potencial tumorigénico clínicamente relevante. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

No se han realizado investigaciones sobre toxicología reproductiva con la combinación de gestodeno y estradiol. Sobre la base de los datos sobre toxicidad reproductiva del gestodeno en combinación con etinilestradiol, hay que considerar que Avaden no implica riesgos reproductivos específicos al utilizarse como TRH.

Los estudios in vivo e in vitro realizados con gestodeno no arrojaron indicios de que posea un potencial genotóxico o mutagénico. Los estudios publicados sobre el estradiol han producido resultados contradictorios en cuanto a un posible potencial de daño cromosómico. En todo caso, respecto al uso de estradiol en la terapia de reemplazo hormonal, no se considera que tenga un riesgo mutagénico relevante.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APDOERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc

BAYER S.A.
BOMBO OPTICO S.A. E.I.R.L. (C) ANSO
VENONICA CADARÓ
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 4 de 13 ENTREGA PROFESIONAL Nº 12.119



Forma de Administración: vía oral

- ¿Cómo tomar Avaden?

Se tomará un comprimido de color beige al día durante los 16 primeros días, seguido por un comprimido de color azul al día durante 12 días.

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

- ¿Cómo comenzar Avaden?

Si la paciente aún menstrúa, el tratamiento debe iniciarse el primer día del sangrado menstrual.

Las pacientes con amenorrea, con periodos muy infrecuentes o post-menopáusicas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento, siempre que se haya descartado un embarazo (ver la sección: "Uso durante el e

- Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible, tan pronto se percate del olvido. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

El sangrado por privación normalmente ocurre en los últimos días de un envase y en la primera semana del siguiente.

CONTRAINDICACIONES

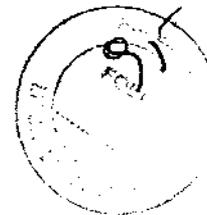
- Embarazo y lactancia,
- Cáncer de mama conocido o sospechado,
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influenciadas por los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal irregular sin diagnóstico,
- Enfermedad hepática severa
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos),
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc

Página 5 de 13

BAYER S.A.
 BOULEVARD DE LA SERRA (CALLE) SURO
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-ORDINADORA TÉCNICA
 INSTITUTO PROPIETARIO Nº 13.119



Advertencias y precauciones especiales para su empleo

Avaden no puede usarse como anticonceptivo.

Antes de iniciar el tratamiento con Avaden debe descartarse la presencia de un embarazo. Para evitar un embarazo se emplearán, dado el caso, métodos anticonceptivos no hormonales (con excepción de los métodos del ritmo y de la temperatura). Si existe la posibilidad de estar embarazada, la toma de comprimidos debe interrumpirse hasta que se haya excluido esta posibilidad (ver sección "Uso durante el embarazo y la lactancia").

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

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

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

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

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

- Tromboembolismo venoso

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

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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc

Página 6 de 13

BAYER S.A.
FARMACIA SINGULAR DEL CENTRO MONRO
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
COMERCIALIZADORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

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

- Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con CEE solo mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. En dos grandes ensayos clínicos realizados con CEE solos o en combinación con AMP se obtuvo como resultado secundario un 30-40% más de riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

- Enfermedad de la vesícula biliar

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

- Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen CEE, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

- Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con CEE solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0,77 (IC del 95%: 0,59-1,01) ó de 1,24 (IC del 95%: 1,01- 1,54) después de 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si este aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH.

MAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PME_Avaden CCDS10 Var3952.doc

Página 7 de 13

MAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.115

En la mayoría de los estudios se ha reportado que los tumores que se diagnostican en usuarias actuales o recientes de TRH tienden a estar mejor diferenciados que aquellos que se detectan en no usuarias. Los datos sobre la diseminación fuera de la mama no son concluyentes.

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

- **Cáncer endometrial**

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial.

- **Tumor hepático**

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

- **Otras afecciones**

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda.

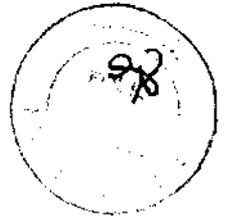
Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH. Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEÚTICA
FARMODERADA

FMS_Avaden CCDS10 Var3952.doc



Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

- Epilepsia
- Enfermedad benigna de las mamas
- Asma
- Migraña
- Porfiria
- Otoesclerosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Exploración/consulta médica: antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y advertencias y éstos deben repetirse periódicamente. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las normas prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a los órganos pélvicos, incluida la citología rutinaria del cuello uterino, abdomen, mamas y presión arterial.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se inicie el tratamiento con Avaden, 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, barbituratos, primidona, carbamazepina y rifampicina y también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. La inducción enzimática máxima no se observa en

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEÚTICA
APODERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc

Página 9 de 13

BAYER S.A.
FARMACEÚTICA
VERÓNICA CASARO
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



general antes de 2 - 3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

En casos raros se ha observado una reducción de los niveles de estradiol con el uso simultáneo de determinados antibióticos (p. ej., penicilinas y tetraciclina).

Las sustancias que experimentan una conjugación importante (por ejemplo, paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos individuales, pueden modificarse los requerimientos de antidiabéticos orales o de insulina, como resultado del efecto sobre la tolerancia a la glucosa.

- Interacción con el alcohol

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

- Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir los parámetros bioquímicos de, p. ej., la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), como 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.

Uso en niñas y adolescentes

Avaden no debe administrarse a niñas y adolescentes.

Uso por pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Para mujeres de 65 años o mayores, ver la sección "Advertencias y precauciones".

Uso por pacientes con insuficiencia hepática

Avaden está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas (ver "Contraindicaciones").

Uso por pacientes con insuficiencia renal

Avaden no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

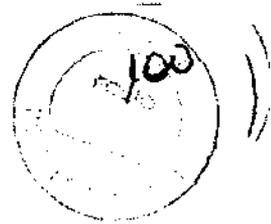
Uso durante el embarazo y la lactancia

La TRH no está indicada durante el embarazo o la lactancia. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Avaden, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Estudios epidemiológicos amplios con hormonas esteroides utilizadas para anticoncepción y como terapia de reemplazo hormonal no han revelado un riesgo elevado de defectos congénitos en hijos de mujeres que emplearon tales hormonas antes del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APURAC

Avaden CCDS10 Var3952.doc



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

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

No se han observado efectos.

REACCIONES ADVERSAS

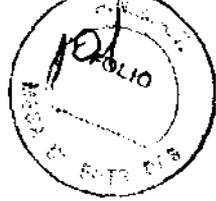
Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de terapia de reemplazo hormonal se citan en la sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".

Otros eventos adversos que se han comunicado en usuarias de terapia de reemplazo hormonal (datos post-comercialización), pero para los que la asociación con Avaden no ha sido confirmada ni refutada, son:

Clase de órgano o sistema MedDRA v. 8.0	Frecuentes (≥1/100 <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 <1/100)	Raros (≥1/10.000 <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso o disminución de peso		
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido	Ansiedad, Disminución de la libido o aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo	Migraña
Trastornos oculares		Trastornos visuales	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea	Dispepsia	Distensión, vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito	Eritema nodoso, urticaria	Hirsutismo, acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares
Trastornos del aparato	Sangrado	Hipersensibilidad y	Dismenorrea,

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PMB_Avaden CCDS10 Var3952.doc



Clase de órgano o sistema MedDRA v. 8.0	Frecuentes (≥1/100 <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 <1/100)	Raros (≥1/10.000 <1/1.000)
reproductor y de la mama	uterino/vaginal, incluyendo manchado (las irregularidades del sangrado remiten normalmente durante el tratamiento continuado)	dolor en las mamas	Flujo vaginal, Síndrome similar al premenstrual, crecimiento mamario
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Edema	Fatiga

Se anota el término MedDRA (versión 8.0) más apropiado para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos ni condiciones relacionadas, aunque también deberían ser tenidos en cuenta. En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios sobre toxicidad aguda no indicaron la existencia de un riesgo de sufrir efectos adversos agudos en caso de la ingestión inadvertida de dosis mucho más elevadas que la dosis terapéutica diaria. La sobredosificación puede causar náuseas, vómitos y hemorragia por privación en algunas mujeres. No existe antídoto específico.

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

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

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

- Envase calendario con 1 blister de 28 comprimidos recubiertos (16 comprimidos recubiertos de color beige y 12 comprimidos recubiertos de color azul).
- Envase calendario con 3 blister de 28 comprimidos recubiertos (16 comprimidos recubiertos de color beige y 12 comprimidos recubiertos de color azul) cada uno.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
CCDS10 Var3952.doc

1828



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

Fabricado según fórmula original y bajo licencia de Bayer AG por
Delpharm Lille S.A.S. ZI de Roubaix Est - Rue de Toufflers- 59390 Lys-Lez-Lannoy - Francia

Importado y distribuido por BAYER S.A. -, Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de
Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 51.134

Venta bajo receta -

Versión:

Revisión:



BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APOOERADA