



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7107

BUENOS AIRES, 21 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003915-13-9 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 autorización para importar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR, DROSPIRENONA 0,25 mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 0,50 mg, para la especialidad medicinal denominada: ANGELIQ, inscripta bajo el Certificado N° 51.877.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ALEMANIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Handwritten initials/signature



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

7107

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 542 y 543 consta el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BAYER S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR, DROSPIRENONA 0,25 mg -



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7107

ESTRADIOL HEMIHDRATO 0,50 mg, para la especialidad medicinal denominada: ANGELIQ, inscripta bajo el Certificado N° 51.877.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica y concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 463, 496, 529, prospectos de fojas 442 a 462, 475 a 495, 508 a 528 e información para el paciente de fojas 464 a 474, 497 a 507, 530 a 540, a desglosar las fojas 463, 442 a 462, 464 a 474 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.877 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica y concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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


DISPOSICIÓN N° **7107**

Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-003915-13-9

DISPOSICION N°: **7107**

mb


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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7107**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.877 la nueva forma farmacéutica y concentración, solicitada por la firma BAYER S.A., para la especialidad medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA 0,25 mg – ESTRADIOL HEMIHDRATO 0,50 mg, otorgada según Disposición N° 7910/04, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-009465-03-1.-

La siguiente información figura consignada para las concentraciones autorizadas:

Nombre Comercial: ANGELIQ.-

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA – ESTRADIOL HEMIHDRATO.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR.-

Clasificación ATC: G03FA.-

Indicaciones: SÍNTOMAS VASOMOTORES MODERADOS A GRAVES ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA, EN MUJERES CON ÚTERO INTACTO.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Genérico/s: DROSPIRENONA 0,25 mg – ESTRADIOL HEMIHDRATO 0,50 mg.-

Excipientes: Lactosa Monohidrato 50,450 mg, Almidón de maíz 14,400 mg, Almidón pregelatinizado 9,600 mg, Polividona 4,00 mg, Estearato de magnesio 0,800 mg, Hipromelosa 5cP 1,0112 mg, Macrogol 6000 0,2024 mg, Talco 0,2024 mg, Dióxido de titanio 0,4640 mg, Óxido férrico amarillo 0,1200 mg.-

Envases/s: Blister PVC/PVDC/ALU-

Origen del producto: N/A.-

Presentación: Envases conteniendo 28 Comprimidos Recubiertos Peliculares.-

Contenido por unidad de venta: 1 por 28 y 3 por 28 comprimidos con cubierta peculiar.-

Período de vida Útil: 36 Meses.-

Forma de Conservación: Conservar en envase original en lugar seco a temperatura entre 15° C y 30° C.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ALEMANIA.-

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador:

2
9 H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

a) Elaboración hasta el granel: BAYER GMBH UND CO PRODUKTIONS KG,
Doebereiner Strasse 20 D-99427 Weimar - ALEMANIA.-

b) Acondicionamiento en envase primario y secundario: BAYER PHARMA
AG, BERLIN - ALEMANIA.-

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio:
BAYER S.A.-

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Calle 3 y del canal y
calle 8 entre 3 y 5 - BUENOS AIRES.-

Proyecto de rótulos de fojas 463, 496, 529 y prospectos de fojas 442 a
462, 475 a 495, 508 a 528, información para el paciente de fojas 464 a
474, 497 a 507, 530 a 540, a desglosar las fojas 463, 442 a 462, 464 a
474 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de
Autorización Nº 51.877.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a BAYER S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 51.877, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los ^{21 NOV 2013}..... días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003915-13-9

DISPOSICION Nº **7107**

mb

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

7107



PROYECTO DE PROSPECTO

ANGELIQ 0,5®

Drospirenona- Estradiol

Comprimido con cubierta pelicular

A.N.M.A.T.

Registro N° 442

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Angeliq 0.5 mg de E2 / 0.25 mg de DRSP: Cada comprimido con cubierta pelicular contiene: estradiol (E2) 0.5 mg (como hemihidrato de estradiol), drospirenona (DRSP) 0.25 mg, Lactosa monohidrato 50,450 mg, almidón de maíz 14.400 mg, almidón pregelatinizado 9.600 mg, polividona 4.000 mg, estearato de magnesio 0.800 mg, hipromelosa 5 cP 1.0112 mg, macrogrol 6000 0.2024 mg, talco 0.2024 mg, dióxido de titanio 0.464 mg, óxido férrico amarillo 0.120 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas. Código ATC: G03FA17

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de:

- Síntomas vasomotores moderados a graves asociados a la menopausia, en mujeres con útero intacto.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

Los estrógenos endógenos son en gran parte responsable del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor femenino y las características sexuales secundarias. Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol (E2) es el principal estrógeno humano intracelular y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, a nivel del receptor.

La fuente principal de estrógeno en mujeres adultas con ciclos normales es el folículo ovárico, que segrega 70 a 500 mcg de estradiol diarios, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría del estrógeno endógeno se produce por la conversión de androstenediona, secretada por la corteza suprarrenal, a estrona en los tejidos periféricos. Por lo tanto, la estrona y la forma de sulfato conjugado, el sulfato de estrona, estrógenos son los estrógenos circulantes más abundantes en mujeres post-menopáusicas.

Los estrógenos actúan mediante la unión a receptores nucleares en los tejidos sensibles a los estrógenos.

Handwritten signature and scribbles.

COMITÉ NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA FARMACOLÓGICA ASOCIACIÓN

DEYER S.A. Ricardo Gutiérrez 5052 - (P1005HD) Munro VERÓNICA CASARÓ FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL N° 13.116

Hasta la fecha, se han identificado 2 receptores de estrógenos. Estos pueden variar en proporción de tejido a tejido.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción hipofisaria de gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH), y la hormona folículo estimulante (FSH), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos actúan reduciendo las concentraciones elevadas de estas gonadotropinas observadas en mujeres post-menopáusicas.

DRSP es un progestágeno sintético y análogo de la espironolactona con actividad anti-mineralocorticoide. En animales e in vitro, drospirenona tiene actividad antiandrogénica, pero no actividad glucocorticoidea, antiglucocorticoidea, estrogénica, o androgénica. Los progestágenos contrarrestan los efectos estrogénicos disminuyendo el número de receptores de estradiol nucleares y suprimiendo la síntesis epitelial de ADN en el tejido endometrial.

Propiedades farmacodinámicas

Angeliq contiene 17β -estradiol, que es química y biológicamente idéntico al E2 humano endógeno, y el progestágeno sintético DRSP. El 17β -estradiol proporciona reemplazo hormonal durante y después del climaterio. La adición de DRSP ayuda a proporcionar control del sangrado y se opone al desarrollo de la hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- Efectos del estradiol

La pérdida de la función ovárica, acompañada por la depleción de la producción de estrógenos y progesterona, dan lugar al síndrome menopáusico, caracterizado por síntomas vasomotores y orgánicos. La terapia de reemplazo hormonal está indicada para eliminar estas molestias

El E2 es el más potente de todos los estrógenos fisiológicos, con la máxima afinidad por el receptor de estrógenos. Los órganos diana de los estrógenos incluyen, en especial, el útero, el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, las mamas y los huesos (osteoclastos).

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

La administración oral de estrógenos naturales es ventajosa en ciertos casos de hipercolesterolemia, para maximizar los efectos beneficiosos sobre el metabolismo hepático de los lípidos.

Después de un año de tratamiento con Angeliq, la variación media del nivel de colesterol HDL fue pequeña, con un ligero aumento del 1.1% para la combinación con 1 mg de DRSP y una ligera disminución del 1.6% para 2 mg de DRSP y del 3.4% para la combinación con 3 mg de DRSP. Los

niveles séricos de colesterol LDL disminuyeron en promedio el 11% (1 mg de DRSP), 14% (2 mg de DRSP) y 13% (3 mg de DRSP) en comparación con la reducción del 9% tras un año de tratamiento con 1 mg de E2 solo. Las combinaciones con DRSP parecieron atenuar el aumento de los niveles de triglicéridos producido por el tratamiento con 1 mg de E2 solo. Después de un año de tratamiento con 1 mg de E2, los niveles de triglicéridos de las pacientes aumentaron en promedio un 18% aproximadamente con respecto al valor basal, en comparación con aumentos medios del 9% (1 mg de DRSP), 5% (2 mg de DRSP) y 4% para las combinaciones de 1 mg de E2 con DRSP.

El tratamiento con Angeliq durante dos años produce un aumento medio de la densidad mineral ósea del 3 al 5% aproximadamente, mientras que después del tratamiento con placebo se observó una disminución media del 0.5% aproximadamente. En pacientes osteopénicas y no osteopénicas se observó una diferencia estadísticamente significativa en la densidad mineral del hueso coxal entre cada tratamiento activo y el placebo. También se observó un aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la totalidad del organismo en los grupos de tratamiento activo.

Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con TRH reduce el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis.

La TRH también tiene un efecto positivo sobre el colágeno cutáneo y el espesor de la piel y puede retrasar el proceso de formación de arrugas en la piel.

La monoterapia con estrógenos produce un efecto estimulante dependiente de la dosis sobre la mitosis y la proliferación del endometrio y, por tanto, aumenta la frecuencia de hiperplasia endometrial y, por consiguiente, el riesgo de carcinoma endometrial. Para evitar la hiperplasia endometrial, es necesaria la combinación con un progestágeno.

- Efectos de la drospirenona

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

Actividad progestacional

La drospirenona es un progestágeno potente con un efecto inhibitor central sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. En mujeres fértiles, la DRSP ejerce un efecto anticonceptivo; la ovulación es inhibida cuando la DRSP se administra en monoterapia. La dosis umbral de DRSP para la inhibición de la ovulación es de 2 mg/d. La transformación completa de un endometrio preparado con estrógenos ocurre después de una dosis de 4 ó 6 mg/d durante 10 días (= 40 a 60 mg por ciclo)

Angeliq es una TRH combinada continua que se administra con la intención de evitar la hemorragia por privación habitual que se asocia a la TRH cíclica o secuencial. Durante los primeros meses de tratamiento la hemorragia y el manchado son bastante habituales, pero disminuyen con el tiempo. Con

[Handwritten signature]
PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

REVISTA S.A.
VICARDO GARCÍA Y SÁEZ - (B. GISEND) MURDO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 18.100
Página 3 de 33

Angeliq (2 mg de DRSP), la tasa de amenorrea aumentó rápidamente al 81% ya en el ciclo 6, al 86% en el ciclo 12 y al 91% en el ciclo 24.

Actividad antimineralocorticoide

La DRSP tiene las propiedades de un antagonista competitivo de la aldosterona. Los efectos hipotensores son más pronunciados con dosis mayores de DRSP en mujeres hipertensas. Las pacientes con presión arterial elevada, tratadas con Angeliq durante 8 semanas, experimentaron una disminución significativa de los valores de presión arterial sistólica/diastólica (medición en consulta con manguito de presión arterial vs. valores basales -12/-9 mm Hg, vs. placebo -3/-4 mm Hg; medición ambulatoria de la presión arterial vs. valores basales -5/-3 mm Hg, vs. placebo -3/-2 mm Hg). Estos efectos son evidentes en el plazo de 2 semanas, con el máximo efecto alcanzado en el plazo de 6 semanas después de comenzar el tratamiento. Las mujeres normotensas no presentaron cambios importantes en la presión arterial.

En ensayos clínicos realizados con Angeliq el peso corporal medio no varió o disminuyó durante el periodo de tratamiento de 12 meses en 1.1-1.2 kg, mientras que en pacientes tratadas con solo E2 se observó un aumento de 0.5 kg. Las mujeres que recibieron DRSP además de E2 durante un ensayo clínico comunicaron menos edema periférico que las tratadas con E2 solo. En mujeres con angina de pecho, el tratamiento durante 6 semanas con Angeliq mejoró la adaptación al estrés de la reserva de flujo coronario (cambio relativo + 14% vs. -15% en el grupo placebo).

Actividad antiandrogénica

Al igual que la progesterona natural, la DRSP tiene propiedades antiandrogénicas.

Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

La drospirenona carece de actividad glucocorticoide o antiglucocorticoide y no tiene efecto sobre la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. La tolerancia a la glucosa no se vio afectada por el uso de Angeliq.

Otras propiedades

Angeliq proporciona un efecto positivo sobre el bienestar y la calidad de vida. Los efectos beneficiosos evaluados por el *Women's Health Questionnaire* fueron significativamente superiores al tratamiento con E2 solo (puntuación total). Este aumento se debió principalmente a la mejoría de los síntomas somáticos, la ansiedad y el temor y las dificultades cognitivas.

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

A.N.M.A.T.
Registro N° 446

Propiedades farmacocinéticas

- Drospirenona

Absorción

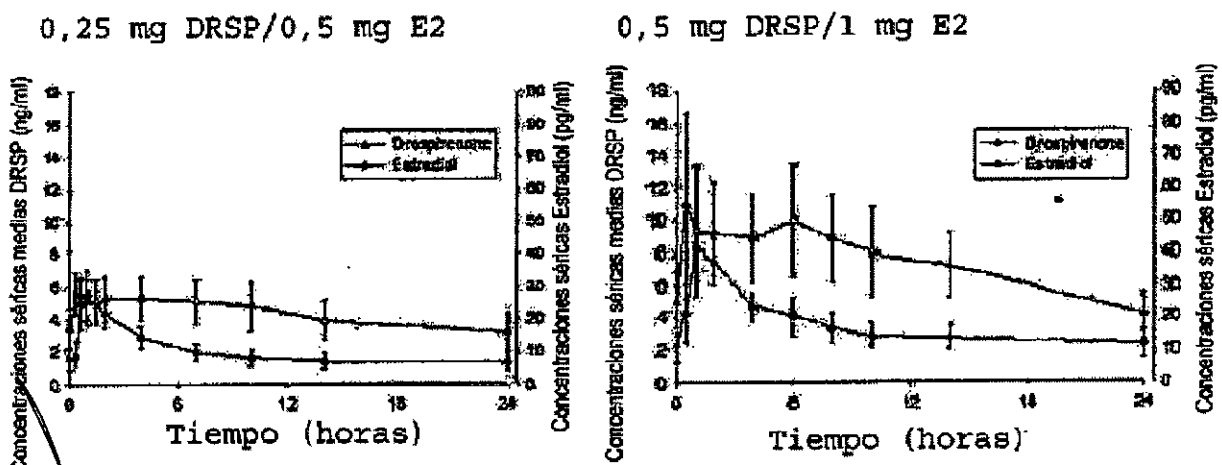
Administrada por vía oral, la DRSP es absorbida rápida y casi completamente.

Las concentraciones séricas de DRSP alcanzan concentraciones pico aproximadamente 1 hora después de la administración de Angeliq y la media de la biodisponibilidad absoluta de la DRSP varía entre el 76-85%. Después de la administración oral, la mediana de T_{máx} del estradiol sérico fue aproximadamente 2 horas después de la dosificación con Angeliq y la T_{máx} oscilo entre 0,3-10 horas.

La farmacocinética de la DRSP es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,25-4 mg. Después de la dosificación diaria de Angeliq, se observaron concentraciones de DRSP en estado estacionario después de 10 días. Las medias de las proporciones de acumulación de DRSP y estradiol fueron 2,6 y 1,6, respectivamente, después de dosis múltiples de DRSP 0,25 mg/E2 0,5 mg.

. Las medias de las concentraciones séricas de DRSP y E2 en estado estacionario se muestran en la Figura 1, y un resumen de los principales parámetros farmacocinéticas luego de la administración de 0,25 mg DRSP/0,5 mg de E2 o 0,5 mg DRSP/1 mg E2 en estado estacionario se presentan en la Tabla 1

Figura 1: concentraciones séricas medias (± DE) de drospirenona y estradiol en estado estacionario después de la administración oral diaria de 0,25 ó 0,5 mg de drospirenona y 0,5 ó 1 mg de estradiol.



Handwritten signature and stamp on the left side of the page.

AYER S.A.
Verónica Casaro - (B) (D) (E) (M) (N) (P) (R) (S) (T) (U) (V) (W) (X) (Y) (Z) (AA) (AB) (AC) (AD) (AE) (AF) (AG) (AH) (AI) (AJ) (AK) (AL) (AM) (AN) (AO) (AP) (AQ) (AR) (AS) (AT) (AU) (AV) (AW) (AX) (AY) (AZ) (BA) (BB) (BC) (BD) (BE) (BF) (BG) (BH) (BI) (BJ) (BK) (BL) (BM) (BN) (BO) (BP) (BQ) (BR) (BS) (BT) (BU) (BV) (BW) (BX) (BY) (BZ) (CA) (CB) (CC) (CD) (CE) (CF) (CG) (CH) (CI) (CJ) (CK) (CL) (CM) (CN) (CO) (CP) (CQ) (CR) (CS) (CT) (CU) (CV) (CW) (CX) (CY) (CZ) (DA) (DB) (DC) (DD) (DE) (DF) (DG) (DH) (DI) (DJ) (DK) (DL) (DM) (DN) (DO) (DP) (DQ) (DR) (DS) (DT) (DU) (DV) (DW) (DX) (DY) (DZ) (EA) (EB) (EC) (ED) (EE) (EF) (EG) (EH) (EI) (EJ) (EK) (EL) (EM) (EN) (EO) (EP) (EQ) (ER) (ES) (ET) (EU) (EV) (EW) (EX) (EY) (EZ) (FA) (FB) (FC) (FD) (FE) (FF) (FG) (FH) (FI) (FJ) (FK) (FL) (FM) (FN) (FO) (FP) (FQ) (FR) (FS) (FT) (FU) (FV) (FW) (FX) (FY) (FZ) (GA) (GB) (GC) (GD) (GE) (GF) (GG) (GH) (GI) (GJ) (GK) (GL) (GM) (GN) (GO) (GP) (GQ) (GR) (GS) (GT) (GU) (GV) (GW) (GX) (GY) (GZ) (HA) (HB) (HC) (HD) (HE) (HF) (HG) (HH) (HI) (HJ) (HK) (HL) (HM) (HN) (HO) (HP) (HQ) (HR) (HS) (HT) (HU) (HV) (HW) (HX) (HY) (HZ) (IA) (IB) (IC) (ID) (IE) (IF) (IG) (IH) (II) (IJ) (IK) (IL) (IM) (IN) (IO) (IP) (IQ) (IR) (IS) (IT) (IU) (IV) (IW) (IX) (IY) (IZ) (JA) (JB) (JC) (JD) (JE) (JF) (JG) (JH) (JI) (JJ) (JK) (JL) (JM) (JN) (JO) (JP) (JQ) (JR) (JS) (JT) (JU) (JV) (JW) (JX) (JY) (JZ) (KA) (KB) (KC) (KD) (KE) (KF) (KG) (KH) (KI) (KJ) (KK) (KL) (KM) (KN) (KO) (KP) (KQ) (KR) (KS) (KT) (KU) (KV) (KW) (KX) (KY) (KZ) (LA) (LB) (LC) (LD) (LE) (LF) (LG) (LH) (LI) (LJ) (LK) (LL) (LM) (LN) (LO) (LP) (LQ) (LR) (LS) (LT) (LU) (LV) (LW) (LX) (LY) (LZ) (MA) (MB) (MC) (MD) (ME) (MF) (MG) (MH) (MI) (MJ) (MK) (ML) (MM) (MN) (MO) (MP) (MQ) (MR) (MS) (MT) (MU) (MV) (MW) (MX) (MY) (MZ) (NA) (NB) (NC) (ND) (NE) (NF) (NG) (NH) (NI) (NJ) (NK) (NL) (NM) (NN) (NO) (NP) (NQ) (NR) (NS) (NT) (NU) (NV) (NW) (NX) (NY) (NZ) (OA) (OB) (OC) (OD) (OE) (OF) (OG) (OH) (OI) (OJ) (OK) (OL) (OM) (ON) (OO) (OP) (OQ) (OR) (OS) (OT) (OU) (OV) (OW) (OX) (OY) (OZ) (PA) (PB) (PC) (PD) (PE) (PF) (PG) (PH) (PI) (PJ) (PK) (PL) (PM) (PN) (PO) (PP) (PQ) (PR) (PS) (PT) (PU) (PV) (PW) (PX) (PY) (PZ) (QA) (QB) (QC) (QD) (QE) (QF) (QG) (QH) (QI) (QJ) (QK) (QL) (QM) (QN) (QO) (QP) (QQ) (QR) (QS) (QT) (QU) (QV) (QW) (QX) (QY) (QZ) (RA) (RB) (RC) (RD) (RE) (RF) (RG) (RH) (RI) (RJ) (RK) (RL) (RM) (RN) (RO) (RP) (RQ) (RR) (RS) (RT) (RU) (RV) (RW) (RX) (RY) (RZ) (SA) (SB) (SC) (SD) (SE) (SF) (SG) (SH) (SI) (SJ) (SK) (SL) (SM) (SN) (SO) (SP) (SQ) (SR) (SS) (ST) (SU) (SV) (SW) (SX) (SY) (SZ) (TA) (TB) (TC) (TD) (TE) (TF) (TG) (TH) (TI) (TJ) (TK) (TL) (TM) (TN) (TO) (TP) (TQ) (TR) (TS) (TT) (TU) (TV) (TW) (TX) (TY) (TZ) (UA) (UB) (UC) (UD) (UE) (UF) (UG) (UH) (UI) (UJ) (UK) (UL) (UM) (UN) (UO) (UP) (UQ) (UR) (US) (UT) (UU) (UV) (UW) (UX) (UY) (UZ) (VA) (VB) (VC) (VD) (VE) (VF) (VG) (VH) (VI) (VJ) (VK) (VL) (VM) (VN) (VO) (VP) (VQ) (VR) (VS) (VT) (VU) (VV) (VW) (VX) (VY) (VZ) (WA) (WB) (WC) (WD) (WE) (WF) (WG) (WH) (WI) (WJ) (WK) (WL) (WM) (WN) (WO) (WP) (WQ) (WR) (WS) (WT) (WU) (WV) (WW) (WX) (WY) (WZ) (XA) (XB) (XC) (XD) (XE) (XF) (XG) (XH) (XI) (XJ) (XK) (XL) (XM) (XN) (XO) (XP) (XQ) (XR) (XS) (XT) (XU) (XV) (XW) (XZ) (YA) (YB) (YC) (YD) (YE) (YF) (YG) (YH) (YI) (YJ) (YK) (YL) (YM) (YN) (YO) (YP) (YQ) (YR) (YS) (YT) (YU) (YV) (YW) (YZ) (ZA) (ZB) (ZC) (ZD) (ZE) (ZF) (ZG) (ZH) (ZI) (ZJ) (ZK) (ZL) (ZM) (ZN) (ZO) (ZP) (ZQ) (ZR) (ZS) (ZT) (ZU) (ZV) (ZW) (ZX) (ZY) (ZZ)

Tabla 1: media (\pm DE) de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario después de la administración de comprimidos con 0,25 ó 0,5 mg de drospirenona y 0,5 ó 1 mg de estradiol.

Parámetro	Unidad	0,25 mg DRSP/ 0,5 mg E2	0,5 mg DRSP/1 mg E2
Drospirenona (DRSP)		N=12	N=17
C_{max}	ng/ml	5,70 (1,42)	8,50 (1,63)
T_{max}	h	0,992 (0,667-1,03)	1,02 (1,2-0,3)
AUC (0-24)	ng.h/ml	48,5 (13,7)	84,3 (19-7)
$T_{1/2}$	h	N/A	39,2 ^a (8,5)
Estradiol (E2)			
C_{max}	pg/ml	29,7 (6,80)	63,7 (24,2)
T_{max}	h	2,33 (0,32-10)	2,01 (0,5-6,02)
AUC (0-24)	pg.h/ml	515,4 (142,0)	882 (267)
$T_{1/2}$	h	N/A	20,5 (2,67)
Estrona (E1)			
C_{max}	pg/ml	162,7 (40,4)	362 (122)
T_{max}	h	3,98 (1,98-7,05)	6 (3,99-10)
AUC (0-24)	pg.h/ml	2839 (658)	5561 (1689)
$T_{1/2}$	h	N/A	19,9

Excepto para las T_{max} , los resultados farmacocinéticos medios de DRSP, E2, y E1 se muestran como media aritmética y desviación estándar (DE, entre paréntesis). Para las T_{max} se proporcionan la mediana y el intervalo.

C_{max} : Concentración sérica máxima observada.

T_{max} : Tiempo en alcanzar la C_{max}

AUC (0-24): área bajo la curva tiempo-concentración plasmática desde las 0 h hasta las 24 h después de la administración múltiple diaria.

$T_{1/2}$: Vida media

N/A: no disponible

^aN: 16

Efecto de los alimentos

El efecto de los alimentos sobre la absorción y biodisponibilidad de DRSP y E2 no ha sido investigado después de la administración de Angeliq. Sin embargo, los estudios clínicos con diferentes formulaciones que contienen DRSP o E2 han demostrado que la biodisponibilidad de ambos fármacos no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Distribución

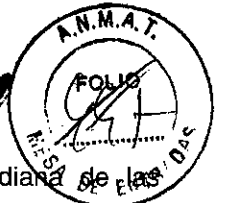
El volumen medio de distribución de DRSP es de 4,2 l/kg. La DRSP no se une a la SHBG o CBG pero se une en aproximadamente un 97% a otras proteínas del suero. La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el

BYE...
VALE...
...

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
INSCRIPCIÓN PROFESIONAL N° 13.110

7107



cuerpo y generalmente se encuentran en mayores concentraciones en los órganos diana de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a SHBG (37%) y a la albumina (61%), mientras que solo aproximadamente el 1% y el 2% no está unido.

A.N.M.A.T.

Rev. No 448

Metabolismo

La drospirenona es metabolizada ampliamente después de la administración oral. Los metabolitos principales en el plasma son la forma ácida de la DRSP, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona es metabolizada en menor grado por el citocromo P450 3A4.

El clearance medio de DRSP es de 1,2 ml/min/kg. DRSP se metaboliza extensamente después de la administración oral. Los 2 principales metabolitos de DRSP hallados en el plasma humano fueron identificados como la forma ácida de la DRSP generada por la apertura del anillo lactona y del 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato, ambos de los cuales se forman sin la participación del sistema CYP. Se demostró que estos metabolitos no son farmacológicamente activos. En estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, la DRSP fue metabolizada solo en un grado menor principalmente por el CYP3A4.

Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido de forma reversible a estrona, y ambos pueden ser convertidos a estradiol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también sufren recirculación enterohepática a través de la conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de conjugados en el intestino, y la hidrólisis intestinal seguida de reabsorción. En las mujeres post-menopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existen como conjugados de sulfato, especialmente como sulfato de estrona, que sirve como un reservorio circulante para la formación de más estrógenos activos.

Eliminación

Las concentraciones séricas de DRSP se caracterizan por una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 36-42 horas. La excreción de la DRSP estuvo casi completa después de 10 días y las cantidades excretadas fueron ligeramente superiores en las heces en comparación con la orina. DRSP se metabolizó extensivamente y solo cantidades traza de DRSP inalterada se excretaron en la orina y en las heces. Se observaron al menos 20 metabolitos diferentes en la orina y las heces. Alrededor del 38 % al 47% de los metabolitos en orina fueron conjugados de sulfato y glucurónido. En las heces, aproximadamente 17% a 20% de los metabolitos se excretaron como glucurónidos y sulfatos. El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina junto con conjugados glucurónidos y sulfatos.

VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

Handwritten initials

- Estradiol

Absorción

Tras la administración oral, el E2 se absorbe rápida y completamente. Durante la absorción y primer paso hepático, el E2 sufre un intenso metabolismo, lo que reduce la biodisponibilidad absoluta del estrógeno tras su administración por vía oral al 5 % de la dosis, aproximadamente. Se alcanzaron concentraciones máximas de aproximadamente 16 o 22 pg/ml generalmente 2-8 h después de la administración oral única de Angeliq conteniendo 0.5 o 1 mg de E2, respectivamente. La toma de alimento no tuvo influencia en la biodisponibilidad de la E2, comparada con la toma del fármaco con el estómago vacío.

Distribución

Tras la administración oral de Angeliq, sólo se observan cambios graduales de los niveles séricos de E2 con intervalos de administración de 24 horas. Debido al gran reservorio circulante de glucurónidos y sulfatos de estrógenos, por un lado, así como a la recirculación enterohepática por otro, la vida media terminal del E2 representa un parámetro compuesto que es dependiente de todos estos procesos y está en el rango de alrededor de 13-20 h después de la administración oral.

El estradiol se une no específicamente a la albúmina sérica y específicamente a la SHBG. Sólo aproximadamente el 1-2% del E2 circulante está presente como esteroide libre y el 40-45% se encuentra unido a la SHBG.ⁱⁱ El E2 administrado por vía oral induce la formación de SHBG, lo cual influye en la distribución respecto a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a la SHBG y un descenso de la fracción unida a la albúmina y de la fracción libre, que indica una no linealidad de la farmacocinética del E2 tras la ingestión de Angeliq. El volumen de distribución aparente del E2 tras administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

Metabolismo

El estradiol se metaboliza rápidamente y se forma una gran cantidad de metabolitos y conjugados, aparte de estrona y estrona sulfato. Se sabe que la estrona y el estriol son metabolitos farmacológicamente activos del E2; sólo la estrona aparece en concentraciones relevantes en plasma. La estrona alcanza concentraciones séricas aproximadamente 6 veces superiores que las del E2. Los niveles séricos de los conjugados de estrona son aproximadamente 26 veces mayores que las correspondientes concentraciones de estrona libre.

Eliminación

Se ha observado que la depuración metabólica es de aproximadamente 30 ml/min/kg. Los metabolitos de E2 se excretan por orina y bilis con una vida media de 1 día aproximadamente.

7107



No se realizaron estudios farmacocinéticas para Angeliq en la población pediátrica.

- Sexo

Angeliq está indicado solamente para su uso en mujeres.

- Raza

No se realizaron estudios para determinar el efecto de la raza sobre la farmacocinética de Angeliq.

A.N.M.A.T.

SO N°

451

Toxicología preclínica

Los datos no clínicos no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

Se realizaron estudios de toxicidad con animales para estimar el riesgo para los seres humanos de DRSP y, en ciertos casos, de DRSP en combinación con etinilestradiol, pero no con 17 β -estradiol. Cabe esperar que la combinación con 17 β -estradiol produzca modulaciones de los efectos de la DRSP similares desde el punto de vista cualitativo a las observadas en combinación con etinilestradiol. Por lo tanto, no se espera información nueva relevante para la evaluación de la seguridad en seres humanos procedente de otros estudios en animales con la combinación de DRSP y 17 β -estradiol. Durante los estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida no se observaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado en humanos.

DOSIFICACIÓN Y EMPLEO

Forma de administración

- Vía oral

Pauta posológica

- ¿Cómo comenzar Angeliq 0,5[®]?

Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq 0,5[®].

Posología

Se toma un comprimido una vez al día.

BAYEX S.A.
Calle Chile 162 3952 - (B1905EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
COLABORADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.116

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

CS

7107



Administración

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, con independencia de los alimentos.

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

A.N.M.A.T.

Registro N° 452

Comprimidos olvidados

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. 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.

CONTRAINDICACIONES

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Hemorragia genital anormal sin diagnosticar
- Sospecha, o certeza de cáncer de mama
- Embarazo y lactancia
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa.
- Presencia o antecedentes de nefropatía severa, en tanto que los valores de la función renal no hayan retornado a la normalidad.
- Tromboembolismo arterial agudo (p ej. Infarto del miocardio, accidente cerebro-vascular).
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales alteraciones.
- Insuficiencia suprarrenal.
- hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO

Angeliq no puede usarse como anticonceptivo.

REYER S.A.
CALLE 9 N° 3722 - (8105EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-ORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 11 de 33

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

ms

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 (la 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.

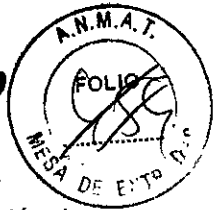
El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
FARMACÉUTICA
NACIONAL

BAJETA S.A.
Ricardo Gutiérrez 3672 - (9160)END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.110
Página 12 de 33

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

7107



Se observan aumentos similares de diagnóstico de cáncer de mama, p. ej., con el retraso de la menopausia natural, el consumo de alcohol o la adiposidad. El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos

A.N.M.A.T.

Revisado N°

455

- Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial. Los estudios han sugerido que la adición apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento del riesgo. La adición de DRSP se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

- Tumores hepáticos

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. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si se presenta dolor abdominal superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras afecciones

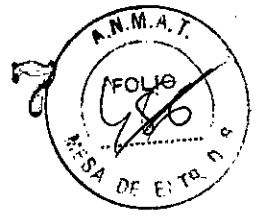
No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH. Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada. En mujeres normotensas no se esperan cambios de importancia en la presión arterial. En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de DRSP no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio. 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 comporta riesgo de pancreatitis aguda. Aunque la TRH puede tener un

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

BAYER S.A.
Carretera Ant. a 1952 - (BOSCHENDI) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
REPRESENTACIÓN TÉCNICA
COMERCIAL PROFESIONAL

Página 14 de 33

7107



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas para Angeliq.

A.N.M.A.T.

Registro N° 457

- Efecto de la Drospirenona sobre otros fármacos

El metabolismo de la DRSP y los efectos potenciales de DRSP en las enzimas del citocromo P450 (CYP) hepáticas han sido investigados en estudios *in vitro* e *in vivo* (ver "farmacología clínica"). En estudios *in vitro*, DRSP no afectó el ciclo metabólico de sustratos modelos de CYP1A2 y CYP2D6, pero tuvo una influencia inhibitoria sobre el ciclo metabólico de sustratos modelos de CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 siendo la CYP2C19 la enzima más sensible. El efecto potencial de DRSP sobre la actividad de CYP2C19 se investigó en un estudio clínico farmacocinético utilizando omeprazol como sustrato marcador. No se halló ningún efecto significativo de DRSP en el clearance sistémico del producto omeprazol sulfona de la CYP3A4. Estos resultados demostraron que el DRSP no inhibe a la CYP2C19 y la CYP3A4 *in vivo*.

Se llevaron a cabo otros dos estudios clínicos de interacción farmacológica utilizando simvastatina y midazolam como sustratos marcadores de CYP3A4 respectivamente, y los resultados de estos estudios demostraron que la farmacocinética de los sustratos de la CYP3A4 no fue influenciada por las concentraciones de DRSP en estado estacionario.

En base a los resultados disponibles de los estudios *in vivo* e *in vitro*, se puede concluir que, a una concentración de dosis clínica, es poco probable que el DRSP interactúe significativamente con las enzimas CYP.

Co-administración de drospirenona y fármacos que pueden aumentar el potasio sérico: existe la posibilidad de incremento en el potasio sérico en mujeres que toman drospirenona con otros medicamentos que pueden afectar los electrolitos, tales como los inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor angiotensina, o los AINEs, más pronunciado en las mujeres diabéticas. (Ver "advertencias y precauciones", y "farmacología clínica").

Se estudiaron los electrolitos en mujeres post-menopáusicas con hipertensión y/o diabetes mellitus y requerimiento de un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina (ARB).

Después de 28 días de exposición a 1 mg de E2 y 3 mg de DRSP (n: 112) o placebo (n:118) el cambio medio desde el basal en el potasio sérico fue de 0,11 mEq/l para el grupo E2/DRSP y de 0,08 mEq/l en el grupo con placebo. Ninguno de los sujetos con concentraciones séricas de potasio $\geq 5,5$ mEq/l tuvo eventos adversos cardiovasculares.

Se realizó un estudio de interacción fármaco-fármaco de DRSP 3 mg/E2 1mg en comparación con placebo en mujeres post-menopáusicas levemente hipertensas que tomaban maleato de enalapril 10 mg dos veces al día. Se obtuvieron concentraciones de potasio todos los demás días durante un total de 2 semana en todas las pacientes. Las concentraciones medias de potasio sérico en el grupo de tratamiento con DRSP/E2 con respecto al basal fueron 0,22 mEq/l más altas que aquellas en el grupo

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2652 - (3160500) Menno
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.11°

Página 16 de 33



placebo. En el Día 14, las relaciones para la $C_{Máx}$ del potasio sérico y el AUC en el grupo DRSP/E2 con respecto a las del grupo placebo fueron de 0,955 (IC del 90%: 0,914, 0,999) y de 1,01 (IC del 90%: 0,944, 1,08), respectivamente. Ninguna de las pacientes en cada grupo de tratamiento desarrolló hiperkalemia (concentración de potasio sérico $> 5,5$ mEq/l).

Cabe destacar, el uso ocasional o crónico de AINEs no se restringió en ninguno de los ensayos clínicos con Angeliq.

- Efectos de otros medicamentos sobre estrógenos

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4 tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, resultando posiblemente en una disminución en los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4 tales como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentración plasmáticas de estrógenos y puede resultar en efectos secundarios.

- Interacción con el alcohol

La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con TRH puede provocar elevaciones de los niveles de E2 circulantes.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo

Angeliq no debe emplearse durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

Parece que existe poco o ningún riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres que han utilizado estrógenos y progestágenos como un anticonceptivo oral de forma inadvertida durante el embarazo temprano.

- Madres en lactancia

Angeliq no debe utilizarse durante la lactancia. Se ha demostrado que la administración de estrógenos a mujeres lactantes disminuye la cantidad y calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de las mujeres que reciben estrógeno. Se debe tener precaución cuando se administra Angeliq a una mujer lactante.

Después de la administración de un anticonceptivo oral conteniendo DRSP aproximadamente el 0,02 % de la dosis de DRSP se excretó en la leche materna de mujeres post-parto dentro de las 24 horas. Esto se traduce en una dosis diaria máxima de aproximadamente 3 mcg de DRSP en un lactante.

7107



- Uso pediátrico

Angeliq no está indicado en niños. No se han llevado a cabo estudios clínicos en la población pediátrica.

- Uso geriátrico

No ha habido un número suficiente de mujeres geriátricas implicadas en los estudios clínicos que utilizan Angeliq para determinar si las personas mayores de 65 años de edad difieren de las mujeres más jóvenes en su respuesta a Angeliq.

A.N.M.A.T.

Re... 30 N° 452

- Insuficiencia renal

Angeliq está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de hiperkalemia (ver "contraindicaciones", "advertencias y precauciones" y "farmacología clínica").

- Insuficiencia hepática

En las mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, drospirenona es bien tolerada. Angeliq está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, debido al riesgo de exposición mayor al DRSP y a posterior hiperkalemia (ver "contraindicaciones")

- Insuficiencia suprarrenal

Angeliq está contraindicado en pacientes con insuficiencia suprarrenal, debido al riesgo de hiperkalemia (ver "contraindicaciones")

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las frecuencias de los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con Angeliq se resume en la tabla siguiente. Las reacciones adversas en la la Tabla **Angeliq de dosis baja (0.5 mg de E2)** se registraron en 2 estudios clínicos de fase 3 con Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP) Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Tabla: Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP)

Clase de órgano o sistema	Angeliq de baja dosis		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Labilidad emocional	
Trastornos del sistema nervioso			Migraña
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y

BAYER S.A.
 nicaragó Gutiérrez 3652 - (B160) EHD) Munro
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13 1118 de 33

PH

7107



A.N.M.A.T.

Registro N° 460

Angeliq de baja dosis			
Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
			venosos*
Trastornos gastrointestinales		Dolor gastrointestinal y abdominal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor mamario Sangrado del aparato genital femenino	Pólipo cervical Cáncer de mama**

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

* Evidencia de relación y frecuencia estimada deducidas de los estudios epidemiológicos con Angeliq (EURAS HRT).

En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen los siguientes grupos de entidades médicas:

Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

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

*** Incluyendo molestias en las mamas

Para eventos tromboembólicos arteriales y venosos, cáncer de mama y migraña ver también las secciones ("Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Descripción de los eventos adversos seleccionados

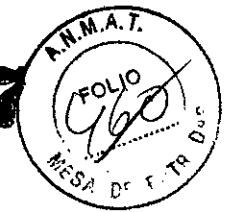
Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación (ver también la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo):

VALORADO POR
FARMACIA
A...

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 322 - (81605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

7107



Tumores

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

A.N.M.A.T.

Res. No. 461

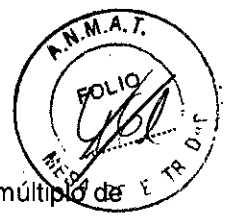
Otras afecciones

- Enfermedad de la vesícula biliar (se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis)
- Demencia (hay evidencia limitada de ensayos clínicos con preparados que contienen estradiol equino conjugado, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.)
- Cáncer endometrial (estudios han sugerido que la adición adecuada de progestágenos elimina el incremento del riesgo resultante del uso de estrógeno sin oposición)
- Hipertensión arterial (Angeliq puede potencialmente reducir la presión arterial en mujeres con presión arterial elevada)
- Trastornos de la función hepática
- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravamiento de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

SOBREDOSIFICACIÓN

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3982 - (51005EMD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110



7107

Los estudios de toxicidad aguda indican que, incluso en el caso de ingestas inadvertidas de un múltiplo de la dosis terapéutica, no es de esperar ningún riesgo de toxicidad aguda. En estudios clínicos fueron bien tolerados preparados de hasta 100 mg de DRSP y de estrógeno/progestágeno conteniendo 4 mg de E2. La sobredosis de estrógenos más progestágeno puede causar vómitos y náuseas, y puede ocurrir hemorragia por supresión en algunas mujeres. No existen antidotos específicos y, por lo tanto, el tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de la terapia de Angeliq y en la institución del tratamiento sintomático apropiado.

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Envase con 28 comprimidos recubiertos peliculares.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C 30°C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

Versión: Var.4077, CCDS 9

Fecha de la última revisión:

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Munro
VERÓNICA C. SARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

7107



**PROYECTO DE RÓTULO
ANGELIQ 0,5®**

Drospirenona- Estradiol

Comprimido con cubierta peliculares

A.N.M.A.T.

Registro N° 463

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Angeliq 0.5 mg de E2 / 0.25 mg de DRSP: Cada comprimido con cubierta pelicular contiene: estradiol (E2) 0.5 mg (como hemihidrato de estradiol), drospirenona (DRSP) 0.25 mg, Lactosa monohidrato 50,450 mg, almidón de maíz 14.400 mg, almidón pregelatinizado 9.600 mg, polividona 4.000 mg, estearato de magnesio 0.800 mg, hipromelosa 5 cP 1.0112 mg, macrogol 6000 0.2024 mg, talco 0.2024 mg, dióxido de titanio 0.464 mg, óxido férrico amarillo 0.120 mg

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envase con 28 comprimidos recubiertos peliculares y Envase conteniendo 3 blisters con 28 comprimidos recubiertos peliculares

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C 30°C.

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

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

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

Versión: Var.4077, CCDS 9

Fecha de la última revisión:

BAYER S.A.
CALLE 9 N° 1022 - (31605END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CARRILLO DE LA ESCUELA TÉCNICA
CARRILLO PROFESIONAL N° 13.119

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

7107



Información para el paciente

Angeliq 0,5®

Estradiol (E2) 0,5 mg / Drospirenona (DRSP) 0.25 mg

A.N.M.A.T.
Registro N° 464

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

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

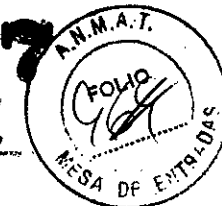
Si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto o si sufre alguno de los eventos adversos de forma severa, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

1. ¿Qué es Angeliq y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Angeliq
3. ¿Cómo tomar Angeliq?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Angeliq
6. Información adicional
7. Información exclusiva para los profesionales de la salud

Angeliq 0.5 mg de E2/ 0.25 mg de DRSP, comprimido con cubierta pelicular

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3782 - (B1606END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.118



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

Angeliq es un comprimido con cubierta pelicular para la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/0.25 mg de DRSP) proporciona terapia de reemplazo hormonal para el tratamiento de los síntomas climatéricos asociados a la menopausia en mujeres con útero intacto, como síntomas vasomotores, así como síntomas atróficos vulvares y vaginales.

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

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

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

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

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

2. ANTES DE TOMAR ANGELIQ

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

No tome Angeliq

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

- Si tiene sangrado vaginal no especificado.
- Si tiene o se sospecha que padece cáncer de mama.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 252 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119
Página 24 de 33

7107



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

A.N.M.A.T.

Revisado N° 460

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

Tenga especial cuidado con Angeliq

Antes de empezar a usar Angeliq

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

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

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

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de

RECIBIDO
MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

Página 25 de 33

7107



prolactina) si la paciente tiene un adenoma del lóbulo anterior de la glándula hipófisis.

Si la TRH se usa en presencia de cualquiera de las situaciones expuestas a continuación, deberá ser mantenida en estrecha observación. Su médico puede explicarle esto. Por tanto, si cualquiera de ellas le afecta, informe a su médico antes de empezar a usar Angeliq si

A.N.M.A.T.

Resolución N° 48

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

RICARDO GELBERG 8052 (BIOGÉNERO) Munro
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIALCÓMICA FARMACIA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.119

Página 26 de 33

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9.+ CCPI



A.N.M.A.T.

Rev. No. 463

alarma que se deben observar son:

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

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

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

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

Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada.

Informe a su médico si tiene 65 años o más (ver **Tenga especial cuidado con Angeliq**)

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden impedir que la TRH actúe adecuadamente y, eventualmente, ocasionar sangrado irregular. Estos medicamentos incluyen los productos empleados para el tratamiento de la epilepsia (p. ej., hidantoínas, barbituratos, primidona, carbamazepina) y tuberculosis (p. ej., rifampicina), así como antibióticos (p. ej., penicilinas y tetraciclinas) para algunas otras enfermedades infecciosas.

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

Comuníquese siempre al médico que le prescribe TRH los medicamentos que está usando. Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico dispensador) que usted usa Angeliq.

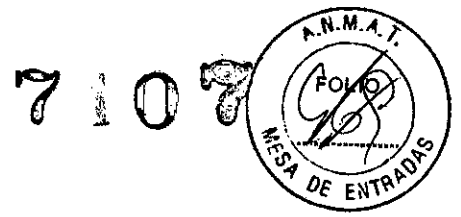
Si usted tiene duda sobre cualquier medicamento que esté tomando, consulte con su médico.

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

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

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 6652 - (01605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110



Embarazo

Angeliq no debe tomarse por mujeres embarazadas

Lactancia

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

A.N.M.A.T.
Relacionado N° 470

Conducción o uso de máquinas

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

3. ¿CÓMO TOMAR ANGELIQ?

Lo siguiente se aplica a Angeliq a menos que se prescriba de otro modo por su médico. ¡Observe estas instrucciones de uso, de lo contrario no se beneficiará plenamente de Angeliq!

- ¿Cómo y cuándo se debe tomar Angeliq?

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

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

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

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

- ¿Cuánto tiempo se debe tomar o utilizar Angeliq?

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

Si toma más Angeliq del que debiera

No se han notificado eventos adversos por sobredosis.

Si olvidó tomar Angeliq

Si han transcurrido menos de 24 horas de retraso, tome el comprimido lo antes posible. Tome el próximo a la hora habitual. Pero si han transcurrido más de 24 horas de retraso, deje el comprimido olvidado en el envase blíster. Continúe tomando los comprimidos restantes a la hora habitual todos los días.

7107



Si deja de tomar Angeliq

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

Si su patrón de sangrado parece diferente

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

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

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

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

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

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Resumen de posibles eventos adversos

Los efectos adversos serios asociados con el uso de la terapia de reemplazo hormonal, así como los síntomas relacionados, se describen en **Tenga especial cuidado con Angeliq**.

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

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Angeliq son dolor mamario, sangrado vaginal (sangrado del tracto genital femenino) y dolores abdominales.

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

Las reacciones adversas serias son coágulos de sangre, así como cáncer de mama.

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

Angeliq de baja dosis (0.5 mg de E2/0.25 mg de DRSP)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 usuarias de cada 100)

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

Efectos adversos poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 usuarias de cada 1,000)

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

PLB S.A.
Miguel Ángel GUTIÉRREZ - EPOC - Muro
VERÓNICA
GO. MÉJICORA
CONTROLO PROFESIONAL

Página 30 de 33

247

7107



- dolor de cabeza
- eventos tromboembólicos arteriales y venosos*
- pólipo cervical
- cáncer de mama**

A.N.M.A.T.

Revisado N° 412

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

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

*** Incluyendo molestias en las mamas

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Eventos adversos con una frecuencia muy baja o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de productos combinados continuos para la terapia de reemplazo hormonal se exponen a continuación (ver también la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo):

Tumores

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

Otras afecciones

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

FARMACIA S.A.
(RIBENSEN) MURTO
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
COORDINADORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 01111

Handwritten signature and scribbles.

- Hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando se utiliza TRH)
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Aumento del tamaño de miomas uterinos
- Reactivación de endometriosis
- Prolactinoma (riesgo de agravación de hiperprolactinemia o inducción de crecimiento tumoral)
- Cloasma
- Ictericia y/o prurito relacionados con colestasis
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con TRH no resulta concluyente: epilepsia; enfermedad benigna de la mama; asma; porfiria; lupus eritematoso sistémico; otosclerosis; corea menor
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción y urticaria)

A.N.M.A.T.

Registro N°

43

Si piensa que tiene un efecto adverso debido a Angeliq, incluso si no se ha incluido en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Informe también a su médico si presenta alguno de los síntomas que se exponen en "¿Qué precauciones se deben tomar?" y/o "Motivos para interrumpir inmediatamente Angeliq".

5. CONSERVACIÓN DE ANGELIQ

Conservar entre 15°C 30°C.

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

No utilice Angeliq después de la fecha de caducidad

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Angeliq

Angeliq 0.5 mg de E2/0.25 mg de DRSP: Cada comprimido con cubierta pelicular de color amarillo contiene: estradiol (E2) 0.5 mg (como hemihidrato de estradiol), drospirenona (DRSP) 0.25 mg

Angeliq también contiene los siguientes componentes inactivos: Lactosa monohidrato; almidón de maíz; almidón de maíz pregelatinizado; polividona; estearato de magnesio; hipromelosa; macrogol 6000; talco; dióxido de titanio; óxido férrico amarillo.

Aspecto de Angeliq y contenido del envase

PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI

DAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (P1605EHD) Montevideo
VERÓNICA CASARO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 18 110

7107



Angeliq se presenta como envase calendario (tira blíster) que contiene 28 comprimidos.
Los envases calendario contienen 28 comprimidos o 3 x 28 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

A.N.M.A.T.
Registro N° 423

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

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

A.N.M.A.T.
Registro N° 424

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51877

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

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1505FMD) Mun.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 447

[Handwritten signature]
PLB_Angeliq 0,5_CCDS9 + CCPI