



"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° 2479

BUENOS AIRES, 08 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001684-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA 2mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1mg, aprobada por Certificado N° 51.877.

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° 2479

Que a fojas 133 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ANGELIQ / DROSPIRENONA 2mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1mg, aprobada por Certificado N° 51.877 y Disposición N° 7810/04, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 87, 102 y 117, para los rótulos y de fojas 88 a 101, 103 a 116 y 118 a 131, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7810/04 los rótulos autorizados por las fojas 87 y los prospectos autorizados por las fojas 88 a 101, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

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

DISPOSICIÓN N° **2479**

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001684-11-4

DISPOSICION N° **2479**

js

O. Orsingher
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
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°.....**2479**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.877 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: ANGELIQ / DROSPIRENONA 2mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 2mg - ESTRADIOL HEMIHDRATO 1mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7810/04.-

7

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009465-03-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5088/07.-	Rótulos de fs. 87, 102 y 117, corresponde desglosar fs. 87. Prospectos de fs. 88 a 101, 103 a 116 y 118 a 131, corresponde desglosar de fs. 88 a 101.-

Handwritten signature and initials



"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.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.877 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 08 ABR 2011 de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-001684-11-4

DISPOSICIÓN N° **2479**

js

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

2479



PROYECTO DE RÓTULO

ANGELIQ®

Drospirenona- Estradiol

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: drospirenona 2,0 mg, estradiol 1,0 mg (como hemihidrato de estradiol).

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón modificado, povidona 25000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetil celulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido hierro rojo E172 c.s.

Posología e instrucciones: ver prospecto adjunto. –

PRESENTACIÓN

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores a 30 °C

Conservar en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51.877

Elaborado en Schering GmbH, Alemania y acondicionado por Schering Do A. Brasil

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

RECEIVED
SECRETARIA DE SALUD
Buenos Aires
13/11/99



PROYECTO DE PROSPECTO

ANGELIQ®

Drospirenona- Estradiol
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: drospirenona 2,0 mg, estradiol 1,0 mg (como hemihidrato de estradiol).

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón modificado, povidona 25000, estearato de magnesio, hidroxipropilmetil celulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, pigmento de óxido hierro rojo E172 c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Asociación hormonal para el tratamiento oral de las molestias climatéricas.

INDICACIONES

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas con más de un año de menopausia.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas osteoporóticas.

La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

Angeliq contiene 17β-estradiol, que es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano, y el progestágeno sintético drospirenona. La adición de drospirenona (DRSP) ayuda a proporcionar el control del sangrado y se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial causada por los estrógenos.

• Efectos del estradiol

La pérdida de la función ovárica, acompañada de una disminución de la producción de los estrógenos y de la progesterona, conduce al síndrome de la menopausia que se caracteriza por síntomas vasomotores y orgánicos. La terapia de reemplazo hormonal está indicada para eliminar estas molestias.

De todos los estrógenos fisiológicos, el estradiol es el más potente con la más alta afinidad por el receptor de estrógenos. Se incluyen entre los órganos diana de los estrógenos en particular al útero, al hipotálamo, la hipófisis, la vagina, las mamas y a los huesos (osteoclastos).

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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

12/18

La administración oral de estrógenos naturales es ventajosa en ciertos casos de hipercolesterolemia maximizando los efectos beneficiosos del metabolismo hepático sobre los lípidos.

Después de un año de tratamiento con Angeliq los cambios promedio en los niveles de colesterol-HDL fueron pequeños, con una ligera disminución del 1,6% (combinación con 2 mg de DRSP). Los niveles séricos de colesterol-LDL se redujeron en promedio un 14% (2 mg de DRSP) comparando con una disminución del 9% que se obtiene después de un año de tratamiento con 1 mg E2 sólo.

Las combinaciones con DRSP parecieron atenuar el aumento de los niveles de triglicéridos causados por el tratamiento con 1 mg de E2 solo. Después de un año de tratamiento con 1 mg de E2, los niveles de los triglicéridos de los pacientes fueron en promedio aproximadamente 18% mayores al valor inicial, en comparación con los aumentos medios del 5% (2 mg de DRSP) la combinación de 1 mg de E2 con DRSP.

El tratamiento con Angeliq durante dos años condujo a un incremento medio en la densidad mineral ósea en alrededor de un 3-5%, mientras que después del tratamiento con placebo se observó una disminución media de alrededor de 0,5%. En ambas pacientes osteopénicas y no osteopénicas se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la densidad mineral ósea de la cadera entre el tratamiento activo y el placebo. También se observó un aumento en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuerpo entero en los grupos de tratamiento activo. El tratamiento a largo plazo con la terapia de reemplazo hormonal ha demostrado reducir el riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas no osteoporóticas.

La TRH tiene también un efecto positivo en el colágeno de la piel y el grosor de la piel y puede retardar el proceso de arrugas en la piel.

La monoterapia con estrógenos ejerce un efecto estimulante dependiente de la dosis sobre la mitosis y sobre la proliferación del endometrio y por lo tanto aumenta la frecuencia de hiperplasia endometrial, y por lo tanto el riesgo de carcinoma endometrial. Con el fin de evitar la hiperplasia endometrial, es necesario una combinación con un progestágeno.

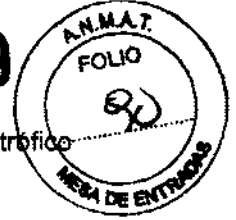
- Efectos de la drospirenona (DRSP)

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

Actividad progestágena: la drospirenona es un progestógeno energético con un efecto inhibitor central del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En las mujeres fértiles, la drospirenona ejerce un efecto anticonceptivo; la ovulación se inhibe cuando la drospirenona es administrada como monodroga. La dosis umbral de drospirenona para la inhibición de la ovulación es de 2 mg/día. La transformación completa de un endometrio estimulado estrogénicamente se produce después de una dosis de 4 o 6 mg/día durante 10 días (= 40 a 60 mg por ciclo).

Angeliq es una terapia combinada continua de reemplazo hormonal que se administra con la intención de evitar el sangrado por privación asociado con una TRH cíclica o secuencial. Durante los primeros meses de tratamiento el sangrado y manchado son bastante frecuentes, pero disminuyen con el tiempo. Con Angeliq la tasa de amenorrea aumentó rápidamente al 81% ya en el ciclo 6, a 86% en el ciclo 12, y a 91% en el ciclo 24.

La DRSP del Angeliq contrarresta con eficacia el desarrollo de la hiperplasia endometrial inducida por



los estrógenos. Después de 12 meses de tratamiento con Angeliq se logró un endometrio atrófico inactivo en el 71 - 77% de las mujeres.

Actividad anti-mineralocorticoide: la DRSP tiene propiedades de antagonista competitivo de la aldosterona. Los efectos hipotensores sobre la presión arterial en mujeres hipertensas son más pronunciados con dosis más altas de DRSP. Las pacientes con presión arterial elevada que fueron tratadas con Angeliq durante 8 semanas experimentaron una disminución significativa de los valores de la presión sistólica/diastólica (obtenida en consultorio con esfigmomanómetro vs. basales -12/-9 mm Hg, vs. placebo -3/-4 mm Hg; monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 hs. vs. basales -5/-3 mm Hg, vs. placebo -3/-2 mm Hg). Los efectos son evidentes a las 2 semanas, con efectos máximos que se obtienen dentro de las 6 semanas desde el inicio de la terapia. Las mujeres normotensas no experimentaron cambios relevantes en la presión arterial.

En los ensayos clínicos con Angeliq el peso corporal medio disminuyó 1,1 a 1,2 kg, mientras que experimentó un aumento de 0,5 kg en los pacientes tratados únicamente con estradiol.

Las mujeres que recibieron durante un ensayo clínico drospirenona además de estradiol presentaron menor edema periférico que las tratadas solamente con estradiol.

En las mujeres con angina de pecho tratadas durante 6 semanas con Angeliq mejoraron la reserva de flujo coronario en adaptación al estrés (cambio relativo + 14% vs 15% del grupo placebo).

Actividad antiandrogénica: al igual que la progesterona natural, la drospirenona tiene propiedades antiandrogénicas.

Efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono: la drospirenona no posee actividad glucocorticoide o antiglucocorticoide y no posee efecto alguno sobre la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. La tolerancia a la glucosa no se ve comprometida por el uso de Angeliq. Otras propiedades:

Angeliq proporciona un efecto positivo sobre el bienestar y la calidad de vida. Los efectos beneficiosos (puntuación total) evaluados por el "Women's Health Questionnaire" fueron significativamente superiores a los obtenidos durante el tratamiento con estradiol solo. Este aumento se debió principalmente a la mejora de los síntomas somáticos, ansiedad / miedos y dificultades cognitivas.

Los estudios de observación y el Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos equinos conjugados (EEC) más acetato de medroxiprogesterona (AMP) sugieren una reducción de la morbilidad del cáncer de colon en mujeres posmenopáusicas sometidas a una terapia de reemplazo hormonal. En el ensayo WHI de monoterapia en la CEE no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

FARMACOCINÉTICA

Estradiol

Absorción: el estradiol se absorbe en forma rápida y completa luego de la administración oral. Durante la absorción y el primer pasaje hepático, el estradiol experimenta una metabolización extensa, reduciendo así la biodisponibilidad absoluta de estrógeno después de la administración oral a aprox. un 5% de la dosis. Las concentraciones máximas de aprox. 22 pg/ml son alcanzadas 6-8 horas después de la administración oral simple de Angeliq. La ingesta de alimento no influye sobre la biodisponibilidad comparado con la toma del medicamento con el estómago vacío.

BAYER
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



Distribución: luego de 24 hs. desde la administración oral de Angeliq sólo se observan cambios graduales de los niveles de estradiol en suero. Debido a la gran cantidad de sulfatos y glucuronidos de estrógeno circulantes, así como por la recirculación enterohepática existente, la vida media terminal del estradiol es una resultante que depende de todos estos procesos y que se encuentra en el rango de aprox. 13-20 horas luego de la administración oral.

El estradiol está ligado en forma no específica a la albúmina sérica, y específicamente a la globulina fijadora de hormonas sexuales. Sólo alrededor de un 1-2% del estradiol circulante está presente como esteroide libre, un 40-50% está ligado a la SHBG. El volumen aparente de distribución del estradiol luego de la administración intravenosa simple es de aproximadamente 1 l/kg.

Metabolismo: el estradiol es metabolizado rápidamente y además de los sulfatos de estrona y estrona, se forma un gran número de otros metabolitos y conjugados. La estrona y el estriol son conocidos como metabolitos activos del estradiol pero sólo la estrona está presente en concentraciones significativas en plasma. La estrona alcanza niveles en suero alrededor de 6 veces superiores al estradiol. Los niveles séricos de los conjugados de estrona son aproximadamente 26 veces mayores que las concentraciones correspondientes de la estrona libre.

Eliminación: la depuración metabólica ha sido determinada en cerca de 30 ml/min/kg. Los metabolitos del estradiol son excretados a través de la orina y la bilis con una vida media de aproximadamente 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio: luego de la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones de estradiol alcanzaron un estado de equilibrio a los 5 días aproximadamente. Los niveles de estradiol en suero se acumularon alrededor de 2 veces. Con un intervalo de dosis de 24 horas, los niveles séricos medios de estradiol en estado estable fluctuaron en el rango de 20-43 pg/ml.

Drospirenona

Absorción: la drospirenona se absorbe en forma rápida y completa después de la administración oral. En la administración de dosis simple, los niveles séricos máximos de aprox. 21,9 ng/ml se alcanzan alrededor de una hora después de la toma. La farmacocinética de la drospirenona es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 1 a 4 mg.

En la administración repetida, la concentración máxima en estado estable de 35,9 ng/ml se alcanza después de aproximadamente 10 días. La biodisponibilidad absoluta es del 76 - 85%. La ingesta simultánea de alimentos no tiene influencia sobre la biodisponibilidad.

Distribución: luego de la administración oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por una vida media terminal de alrededor de 35 - 39 horas. La drospirenona está unida a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo un 3 - 5% de las concentraciones totales de la droga en suero está presente como esteroide libre. El volumen medio aparente de distribución de la drospirenona es de 3,7 - 4,2 l/kg.

Metabolismo: luego de la administración oral, la drospirenona experimenta una extensa metabolización. Los metabolitos principales en plasma son la forma ácida de drospirenona, generada por apertura de la cadena lactona y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sin intervención del sistema P450. Según datos in vitro la drospirenona es metabolizada en menor medida por el citocromo P450

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Eliminación: el índice de depuración metabólica de la drospirenona en suero es de 1,2-1,5 ml/min/kg. La drospirenona se excreta sin cambios sólo en escasísima proporción. Los metabolitos de la drospirenona son excretados en las heces y la orina con una tasa de excreción de entre 1,2 a 1,4. La vida media de la excreción de metabolitos en la orina y las heces es de aproximadamente 40 horas. Condiciones en estado de equilibrio. Luego de la administración oral diaria de Angeliq, las concentraciones máximas de drospirenona alcanzan un estado en equilibrio a los 10 días aproximadamente. Los niveles de drospirenona en suero se acumulan en un factor de entre 2 a 3 como consecuencia del índice de vida media terminal y del intervalo de dosis.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA:

Los datos no clínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Se realizaron estudios de toxicidad animal para estimar el riesgo humano para la drospirenona y en algunos casos con drospirenona 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 drospirenona 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 nuevos 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

Modo de administración: oral.

Las mujeres que no han recibido una TRH o las que cambiaron de otro producto combinado continuo pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Aquellas que han cambiado de un régimen de TRH cíclico o combinado secuencial continuo deberán iniciar el tratamiento el día siguiente a la finalización del primer régimen.

Se toma un comprimido por día. Cada blister contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

El tratamiento es continuo, es decir que se pasa al envase siguiente de inmediato, sin interrupción. Los comprimidos deben ser tomados enteros con algo de líquido sin importar la ingesta de alimentos. Los comprimidos deben ser tomados todos los días preferentemente a la misma hora.

En caso de olvidar una toma, se debe ingerir el comprimido cuanto antes. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si el olvido ha sido de varios comprimidos, puede producirse sangrado.

CONTRAINDICACIONES

La TRH no debe ser iniciada en presencia de alguna de las condiciones que se enumeran a continuación. De presentarse alguna de ellas se presenta durante la TRH, el producto debe ser

suspendido de inmediato:

BAYER S.A.
VALERIA WILBER
FARMACEUTICA
APODERADA



- sangrado vaginal no diagnosticado,
- embarazo y lactancia (véase "Embarazo y lactancia"),
- sospecha o certeza de cáncer de mama,
- sospecha o certeza de condiciones premalignas o tumores malignos estrogeno-dependientes,
- 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,
- hipertrigliceridemia severa,
- riesgo alto de trombosis venosa o arterial,
- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO

Angeliq no puede usarse como anticonceptivo.

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 para el tratamiento de 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 presente por primera vez durante un embarazo o durante el uso de esteroides sexuales en una ocasión anterior.

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. Se debe considerar un mayor riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presenten un factor de riesgo aislado de mayor severidad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que una simple sumatoria de factores de riesgo. La TRH no debe ser indicada cuando exista una evaluación negativa de los beneficios / riesgos.

- Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los estudios 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 temprana puede indicar predisposición genética) o enfermedad hepática severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No existe una opinión unánime

BAYER S.A.
VALERIA WILSON
FARMACEUTICA
APODERADA



sobre el posible papel de las varices en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía 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 (TEA)/Enfermedad arterial coronaria)

Dos grandes estudios clínicos que emplearon EEC y AMP en forma combinada continua evidenciaron un posible incremento en el riesgo de enfermedad coronaria (EAC) durante el primer año de utilización así como ausencia de beneficios luego de ese tiempo. Otro gran estudio clínico empleando estrógenos equinos conjugados solos mostró una potencial reducción del índice de enfermedad coronaria en las mujeres con edades entre 50 y 59 años pero no mostró beneficios globales en la población total estudiada. Adicionalmente, 2 grandes estudios clínicos empleando EEC solos o asociados a AMP, se verificó un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de un 30 a 40% (resultado secundario). Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de terapia hormonal o a otras vías de administración de esta terapia.

- Enfermedades de la vesícula biliar

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

- Demencia

Existe limitada evidencia de estudios clínicos que emplearon preparados conteniendo estrógenos equinos conjugados que sugiere que la terapia hormonal podría incrementar el riesgo de demencia cuando es iniciada en mujeres de 65 años o mayores. Este riesgo puede disminuirse si el tratamiento es iniciado durante las fases tempranas de la menopausia, como ha sido observado en otros estudios. Se desconoce si estos resultados son extrapolables a otros productos de THR.

Tumores:

- Cáncer de mama

Estudios observacionales y clínicos han reportado un incremento en el riesgo de que se diagnostique cáncer de mama (CM) en mujeres que realizan terapia hormonal de reemplazo (TRH) durante varios años. Este hecho puede ser debido al diagnóstico temprano, al efecto promotor del crecimiento de tumores preexistentes o a la combinación de ambos factores.

La estimación del riesgo global de que se diagnostique CM sobre la base de más de 50 estudios epidemiológicos es de 1 a 2, en la mayoría de los estudios.

El riesgo relativo se incrementa con la duración del tratamiento y podría ser inferior o posiblemente neutral con el empleo de estrógenos solos.

Dos grandes estudios clínicos, que emplearon estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o asociados en forma combinada continua con acetato de medroxiprogesterona (AMP), evidenciaron un riesgo de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01) o 1,24 (IC 95%: 1,01-1,54) luego de 6 años de THR.

Se desconoce si este incremento en el riesgo debe ser extrapolado a otros preparados de terapia hormonal de reemplazo.

Incrementos similares en el riesgo se presentan, por ejemplo, con el retraso natural de la menopausia, con la ingesta alcohólica y con la obesidad.

El exceso de riesgo desaparece luego de algunos años de suspendida la terapia.

La mayoría de los estudios han reportado que los tumores diagnosticados en usuarias actuales o recientes de terapia hormonal son en general más diferenciados que los hallados en mujeres usuarias de terapia hormonal. Los datos referidos a la diseminación fuera de la mama no son concluyentes.

La terapia de reemplazo hormonal aumenta la densidad mamográfica, hecho que puede afectar adversamente la detección de un cáncer de mama en algunas mujeres.

- Hiperplasia de endometrio

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio aumenta cuando los estrógenos son administrados solos durante períodos prolongados. Los estudios sugieren que la adición apropiada de progestágenos al régimen elimina este aumento en el riesgo. La adición de drospirenona se opone al desarrollo de hiperplasia endometrial que ocasionan los estrógenos.

- Tumores hepáticos

Durante el tratamiento con sustancias hormonales, tales como las que contienen los productos empleados en la THR, se han observado algunas veces tumores hepáticos benignos y más raramente aún malignos, que en casos aislados pueden provocar hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la paciente. Si se presenta dolor epigástrico severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Otras condiciones

No se ha establecido una asociación general entre la THR y el desarrollo de la hipertensión clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres tratadas con THR, pero es raro que alcancen relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se detecta una hipertensión clínicamente significativa que se mantiene durante la THR, debe considerarse la posibilidad de suspenderla.

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 drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Solo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

Los trastornos hepáticos leves, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados, comprobando periódicamente la función hepática. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática, debe suspenderse la THR.

Las mujeres con hipertrigliceridemia moderada deben ser controladas estrictamente durante la TRH, ya que se han reportado casos aislados de aumento significativo de los triglicéridos plasmáticos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la THR puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea generalmente necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen THR. No obstante, las mujeres diabéticas que empleen THR deben ser observadas cuidadosamente.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones de hiperestimulación estrogénicas durante la terapia, tal como hemorragia uterina anormal. La ocurrencia de sangrado frecuente o persistente durante la terapia es indicación de evaluación del estado endometrial.

Los miomas uterinos pueden incrementar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto sucediera, es aconsejable suspender la terapia.

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

Deberá ser necesario controlar muy estrechamente (incluyendo la realización de controles periódicos de los niveles de prolactina) a la paciente que sufra de un prolactinoma.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deberán evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta durante la toma de TRH.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Las mujeres que las padezcan y reciban tratamiento con TRH deben ser estrechamente vigiladas: Epilepsia, Enfermedad benigna de las mamas, Asma, Migraña, Porfiria, Otoesclerosis, Lupus eritematoso sistémico, Corea menor.

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

Examen y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con TRH, es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, teniendo en cuenta las "Contraindicaciones" y las "Advertencias" señaladas aquí 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 la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical de rutina.

INTERACCIONES

Efectos de otros medicamentos sobre Angeliq

Un aumento de la depuración de las hormonas sexuales debido a inducción de las enzimas hepáticas puede reducir la eficacia clínica del fármaco, y eventualmente ocasionar sangrado irregular. Tales propiedades inductoras de las enzimas hepáticas se han establecido con las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina; también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. El mecanismo de esta interacción parece estar basado en las propiedades inductoras de las enzimas hepáticas de estos fármacos. La inducción enzimática máxima no suele observarse antes de 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

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

Los metabolitos principales de la drospirenona se producen sin la participación del sistema citocromo P₄₅₀. Los inhibidores de este sistema enzimático son, por lo tanto, poco aptos para influir sobre el metabolismo de la drospirenona. No obstante, los inhibidores de CYP3A4 tales como la cimetidina, el ketoconazol y otros, pueden inhibir el metabolismo de estradiol.

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

Interacción de Angeliq con otros medicamentos

Sobre la base de estudios de inhibición in vitro y de interacción in vivo en voluntarias que recibieron dosis de 3 mg de drospirenona por día en estado de equilibrio y omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante de la drospirenona con el metabolismo de otros fármacos, mediado por el citocromo P 450.

Interacción farmacodinámica con los agentes antihipertensivos y los antiinflamatorios no esteroides (AINEs): las mujeres hipertensas tratadas con Angeliq y con agentes antihipertensivos como p.ej. inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor II de angiotensina e hidroclorotiazida pueden presentar una reducción adicional de la presión arterial.

Es improbable que el empleo combinado de Angeliq con AINEs o agentes antihipertensivos incremente los niveles de potasio sérico. El empleo concomitante de estos 3 tipos de medicamentos juntos puede ocasionar un pequeño aumento del potasio sérico, más pronunciado en mujeres diabéticas.

Interacción con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej. la globulina fijadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. La tolerancia a la glucosa no se vio afectada por el uso de Angeliq.

Empleo en pediatría: Angeliq no está indicado para su uso en niñas ni en adolescentes.

Empleo en geriatría: no hay datos que sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes ancianas. En las mujeres de 65 años años o más ver sección de "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU EMPLEO".

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: en las mujeres con insuficiencia hepática leve o moderada, drospirenona es bien tolerada (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave (ver "Contraindicaciones").

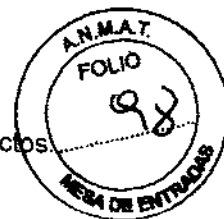
Empleo en pacientes con insuficiencia renal: en las mujeres con insuficiencia renal leve o moderada, se observó un ligero aumento de la exposición a la drospirenona, pero se la considerará sin relevancia clínica (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Angeliq está contraindicado en mujeres con enfermedad renal grave (ver "Contraindicaciones").

Empleo en el embarazo o lactancia: Angeliq no debe ser usado durante el embarazo ni durante la lactancia (ver: "Contraindicaciones"). Si el embarazo se produce durante el tratamiento, la terapia deberá ser discontinuada de inmediato.

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a la toma de Angeliq. Los estudios en animales han evidenciado eventos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver: "Datos de seguridad preclínica"). No se conoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha no revelan efectos teratógenicos en el caso de exposición inadvertida a las combinaciones de estrógenos con otros progestágenos.



Pequeñas cantidades de drospirenona son excretadas a través de la leche humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas: no se han observado efectos.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios graves que se asocian al uso de la terapia de reemplazo hormonal también se mencionan en "Advertencias y Precauciones especiales de empleo".

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se basan en los datos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas se obtuvieron de 7 estudios clínicos de fase III (n = 2424 mujeres) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas de manera causal con el tratamiento con Angeliq (estradiol 1 mg / DRSP 0,5; 1; 2 ó 3 mg).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron el dolor mamario (> 10%) y, durante los primeros meses de tratamiento, hemorragia y manchado (> 10%). Las irregularidades en el sangrado normalmente desaparecen con el tratamiento continuado. La frecuencia del sangrado disminuye con la duración del tratamiento.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Raro ($< 1/1000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento o disminución de peso Anorexia Aumento del apetito Hiperlipemia	
Trastornos psiquiátricos	Depresión Labilidad emocional Nerviosismo	Trastorno del sueño Ansiedad Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Alteración de la capacidad de concentración Mareo	Vértigo
Trastornos oculares		Trastorno ocular Trastorno visual	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	

AS
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

Trastornos vasculares		Embolismo Trombosis venosa Hipertensión Migraña Tromboflebitis Venas varicosas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas Aumento del abdomen	Trastorno gastrointestinal Diarrea Constipación Vómito Sequedad oral Flatulencia Trastorno del gusto	
Trastornos hepatobiliares		Alteración de las pruebas de función hepática	Colelitiasis
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Trastorno cutáneo Acné Alopecia Prurito Erupción cutánea Hirsutismo Trastorno del cabello	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en las extremidades Dorsalgia Artralgia Calambres musculares	Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Trastorno del tracto urinario Infección del tracto urinario	
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Neoplasia benigna de la mama Crecimiento mamario Crecimiento de los miomas uterinos	Carcinoma de mama Hiperplasia endometrial Neoplasia benigna del útero Cambios fibroquísticos	Salpingitis

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

	Neoplasia benigna del cuello uterino Trastorno menstrual Flujo genital	de la mama Trastorno uterino Trastorno del ovario Trastorno del cuello uterino Dolor pélvico Trastorno vulvovaginal Candidiasis vaginal Vaginitis Sequedad vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Edema localizado	Edema generalizado Dolor torácico Malestar Aumento de la sudoración	Escalofrío

Se anota el término MedDRA más apropiado para describir determinada reacción y sus sinónimos o condiciones relacionadas.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

En 2 ensayos clínicos realizados con mujeres hipertensas, se observaron los siguientes efectos secundarios, clasificados como al menos posiblemente relacionados con el tratamiento con Angeliq por parte del investigador.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperkalemia,

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, flutter auricular, prolongación del intervalo QT, cardiomegalia,

Investigaciones de laboratorio: aumento de la aldosterona en sangre.

Se han informado los siguientes efectos secundarios en relación con los productos de TRH: eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma y dermatitis hemorrágica.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios sobre toxicidad aguda indican que no cabe esperar riesgo de toxicidad aguda ni siquiera en caso de ingestión inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica. En los estudios clínicos se toleraron bien hasta 100 mg de drospirenona y preparados estrógeno / progestágeno con 4 mg de estradiol. La sobredosis puede ocasionar náuseas y vómitos, y hemorragia por supresión en algunas mujeres. No existen antidotos específicos y por lo tanto el tratamiento debe ser sintomático.

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 calendario con 28 comprimidos recubiertos.

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

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr. 51.877

Elaborado en Schering GmbH, Alemania y acondicionado por Schering Do A. Brasil

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Versión: Var3996 CCDS 8

Fecha de la última revisión:

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA