

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

CLINOMAT

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref: 30713/05

SECCION REGISTRO

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona 2 mg

Estradiol 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Óxido de hierro rojo, Polividona, Talco, Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Hipromelosa 2910, Macrogol 6000, Dióxido de titanio.

19 DIC 2005

FARMACOLOGIA:

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

Departamento Control Nacional

Registro Nº 7-15345/05

El estradiol provee la sustitución hormonal durante y después del climaterio y la adición de drospirenona impide el desarrollo de hiperplasia endometrial.

En mujeres sanas, los estrógenos mantienen la función genitourinaria y la estabilidad vasomotora. Por acción directa, ellos provocan el crecimiento y el desarrollo de los órganos reproductores y ayudan a mantener el tono y elasticidad del tracto urogenital.

Aunque los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno humano intracelular y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, a nivel del receptor. La fuente primaria de estrógenos en la mujer adulta con ciclos normales es el folículo ovárico, el cual secreta 70 a 500 µg de estradiol diariamente, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría de los estrógenos endógenos son producidos por conversión de la androstenediona (secretada por la corteza adrenal) a estrona, lo cual ocurre en los tejidos periféricos. Así, la estrona y la forma sulfato conjugada, estrona sulfato, son los estrógenos más abundantes en las mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos circulantes regulan la secreción hipofisiaria de las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), vía retroalimentación negativa. El tratamiento de sustitución estrogénica permite reducir las concentraciones elevadas de estas hormonas en las mujeres postmenopáusicas.

Durante los períodos de deficiencia de estrógenos, la velocidad de resorción ósea de los osteoclastos excede notablemente la velocidad de formación ósea de los osteoblastos. La sustitución de estrógenos previene esta pérdida ósea acelerada mediante la inhibición de la resorción ósea hasta un nivel donde el equilibrio entre la resorción y formación ósea es restablecido. Sin embargo, los estrógenos no reemplazan la pérdida ósea previa ni aumentan significativamente la masa ósea total.

Laboratorios Recalcine S.A. - Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile - Fono: 6345094 - Fax: 6359056
JIA

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El tratamiento estrogénico ha estado asociado con un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial, posible afección precursora del adenocarcinoma endometrial. La adición de un progestágeno a un régimen de sustitución estrogénica reduce la frecuencia de hiperplasia endometrial y el riesgo concomitante de carcinoma en las mujeres con el útero intacto. Los progestágenos contrarrestan los efectos estrogénicos mediante la disminución del número de receptores nucleares de estradiol y supresión de la síntesis de DNA epitelial en el tejido endometrial.

El perfil farmacodinámico de la drospirenona se asemeja más al de la progesterona endógena en comparación con otros progestágenos sintéticos actualmente en uso. Al igual que la progesterona, la drospirenona posee propiedades antialdosterona y antiandrogénicas, pero carece de actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoidea o antiglucocorticoidea. La drospirenona exhibe actividad antimineralocorticoidea, similar a la progesterona y espironolactona, afectando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La estructura química de la drospirenona se asemeja al antagonista del receptor mineralocorticoideo y diurético espironolactona, que también es un derivado de la 17α -espirolactona. La drospirenona, al igual que la espironolactona, bloquea la actividad de la aldosterona a nivel del riñón y de este modo disminuye los efectos relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) de retención de agua y sodio e incluso el incremento del volumen plasmático, el leve aumento de la presión arterial, el aumento de peso, la tensión mamaria y otros síntomas. La actividad antialdosterona también tiene una importancia clave en el sistema cardiovascular, al bloquear los efectos adversos de la aldosterona mediados por el SRAA.

La drospirenona también posee propiedades antiandrogénicas. De acuerdo con la vía de administración, la potencia antiandrogénica de la drospirenona es aproximadamente 3 a 9 veces menor que la del acetato de ciproterona y es igual o aproximadamente 3 veces mayor que la de la espironolactona. En las mujeres postmenopáusicas, los andrógenos influyen en forma negativa sobre la composición corporal, los parámetros lipídicos, la resistencia a la insulina y el crecimiento del vello, entre otras acciones. Los progestágenos que ejercen actividad antiandrogénica, como la drospirenona, pueden contrarrestar estos efectos indeseados.

FARMACOCINETICA:

Estradiol:

Absorción: Después de la administración oral, el estradiol se absorbe completamente. Éste alcanza su concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) después de aproximadamente 7 horas, según los resultados obtenidos en mujeres postmenopáusicas. Cuando es administrado oralmente, el estradiol es extensamente metabolizado (efecto de primer paso) a estrona sulfato, con cantidades más pequeñas de otros estrógenos conjugados y no conjugados. El consumo de alimentos no afecta la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución: La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos blanco de las hormonas sexuales.

Laboratorios Recalcine S.A. - Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile - Fono: 6345094 - Fax: 6359056
JIA

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El estradiol circula en la sangre unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo el 1-2% no se encuentra unido.

Metabolismo: Los estrógenos exógenos son metabolizados de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversión metabólica. Estas transformaciones toman lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, el cual es el metabolito urinario principal.

Los estrógenos sufren recirculación enterohepática vía conjugación con sulfato y glucuronido en el hígado, secreción biliar de los conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida por la reabsorción. En la mujer postmenopáusicas, una porción significativa de los estrógenos circulantes se encuentran como conjugados sulfato, especialmente como estrona sulfato, la cual actúa como un reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

Eliminación: El estradiol, estrona y estriol son excretados en la orina junto con los conjugados glucuronido y sulfato. La vida media terminal del estradiol está en el rango de 13 a 20 horas después de la administración oral. Los metabolitos del estradiol tienen una vida media terminal de aproximadamente 1 día.

Drospirenona:

Absorción: La drospirenona administrada oralmente se absorbe rápida y casi completamente. Después de la administración de una dosis única, la concentración plasmática máxima de 21,9 ng/mL es alcanzada después de aproximadamente 1 hora. Después de administraciones múltiples, la concentración plasmática máxima al estado de equilibrio de 35,9 ng/mL es alcanzada después de aproximadamente 10 días. La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona está comprendida entre 76 y 85% y no es alterada por la administración concomitante de alimentos.

Distribución:

Después de la administración oral, los niveles plasmáticos de drospirenona disminuyen según un modelo bifásico con una vida media terminal promedio de aproximadamente 35 a 39 horas. La drospirenona se une a la albúmina sérica, no obstante, este fármaco no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo el 3 a 5% de las concentraciones plasmáticas totales están presentes como esteroides libres. El volumen de distribución aparente promedio de la drospirenona es de 3,7 a 4,2 L/kg.

Metabolismo:

La drospirenona es extensamente metabolizada después de la administración oral. Los metabolitos principales en el plasma son la forma ácida de la drospirenona, generada por la apertura del anillo lactona, y la 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, los cuales son formados sin la participación del sistema P450. La drospirenona es metabolizada en un menor grado por el citocromo P450 3A4, basado en datos in vitro.

Eliminación:

El clearance total de la drospirenona a partir del suero es de 1,2 a 1,5 mL/min/kg. La drospirenona es excretada sólo en cantidades trazas en la forma inalterada. Los metabolitos

de la drospirenona son excretados en las heces y orina con una razón de excreción de aproximadamente 1,2 a 1,4.

INDICACIONES:

~~Tratamiento de los síntomas asociados con la menopausia, incluyendo los síntomas vasomotores (tales como sofocos, ataques de sudoración) y condiciones de atrofia vulvar y vaginal en mujeres postmenopáusicas con el útero intacto. También está indicado para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica.~~

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento del síndrome climatérico en mujeres postmenopáusicas con útero intacto. Prevención de la osteoporosis postmenopáusica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis habitual en adultos: 1 comprimido al día.

Se debe tomar 1 comprimido al día en forma continua y sin interrupción, pasando inmediatamente de un envase al siguiente. Los comprimidos se deben tomar todos los días a la misma hora.

Las mujeres que no tomaban estrógenos o las mujeres que estaban tomando un producto de combinación continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento. Las pacientes que se cambian a partir de una terapia de reemplazo hormonal combinada secuencial deben comenzar el tratamiento al término de la hemorragia prevista.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse un detenido chequeo general, una minuciosa exploración ginecológica (examen de mamas y citología cervical) y se debe descartar la presencia de un embarazo. Es conveniente someterse cada 6 meses a 1 año a exploraciones de control con fines profilácticos.

Además, las pacientes deben ser re-evaluadas cada 3 a 6 meses para determinar si el tratamiento de los síntomas es aún necesario.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Presencia o antecedentes de tromboflebitis o trastornos tromboembólicos (**anemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular**)
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mamas.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio o neoplasia estrógeno-dependiente **hiperplasia de endometrio no tratada.**
- Diagnóstico o sospecha de embarazo. **Lactancia.**

Laboratorios Recalcine S.A. – Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile - Fono: 6345094 - Fax: 6359056
JIA

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- Sangramiento uterino anormal o de origen desconocido **con o sin diagnóstico**.
- Presencia o antecedentes de tumor hepático (benigno a maligno).
- Presencia o antecedentes de disfunción hepática severa, en el caso de que las funciones hepáticas no hayan retornado a la normalidad.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la drospirenona, estradiol u otras hormonas.
- **Hipertrigliceridemia severa.**
- **Porfiria.**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento con estrógenos, se debe practicar un examen físico y una historia médica personal y familiar completas, prestando especial atención a la presión arterial, examen ginecológico y a la palpación de mamas y abdomen.
- La administración de terapias hormonales involucra un aumento del riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales, algunas veces graves, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular.

Antes de comenzar una terapia hormonal es necesario considerar cuidadosamente los factores de riesgo y las contraindicaciones relacionadas con las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales.

Este medicamento debe ser inmediatamente discontinuado ante los primeros signos y síntomas de estas alteraciones.

- Se ha reportado la aparición de sangramientos intermenstruales durante los primeros meses de tratamiento, no obstante, si los sangramientos irregulares ocurren varios meses después del inicio del tratamiento o si éstos persisten después de la interrupción de la terapia, se debe descartar la existencia de una patología subyacente.
- Se ha establecido que el tratamiento con estrógenos sin un progestágeno asociado aumenta el riesgo de neoplasia de endometrio. La hiperplasia endometrial (atípica o adenomatosa) a menudo precede a la neoplasia de endometrio. Estudios recientes con estrógenos/progestágenos han demostrado que puede evitarse la hiperplasia endometrial mediante la administración de un progestágeno durante parte o todo el ciclo estrogénico, lo que hace que el endometrio se transforme en atrófico.

Los estudios de la adición de un progestágeno durante 10 ó más días de un ciclo de administración de estrógenos o la administración diaria con el estrógeno en un régimen continuo, han reportado una menor incidencia de hiperplasia endometrial comparado con el tratamiento estrogénico solo.

- Los fibroides uterinos pre-existentes pueden aumentar de tamaño durante la terapia estrogénica y los síntomas de endometriosis pueden ser exacerbados.
- La terapia de estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas ha sido asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mamas. Por lo tanto, se deben programar exámenes de mamografía cada 6 meses a 1 año, considerando la edad de la paciente y los factores de riesgo, y se debe advertir a las pacientes que autoexaminen sus mamas regularmente.

- Se recomienda monitorear regularmente durante el tratamiento los tests de función hepática en mujeres que sufren una enfermedad hepática aguda o crónica o quienes tienen antecedentes de enfermedad hepática.
- Las pacientes que padecen hipertensión arterial, epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o disfunción renal deben controlarse con regularidad, debido a que la terapia hormonal puede provocar retención de líquidos, especialmente en dosis altas, lo cual puede agravar estas condiciones. No obstante, la drospirenona, por su actividad antimineralocorticoidea, contrarresta la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona inducida por los estrógenos, evitando así las complicaciones producidas por la retención de líquidos.
- Las pacientes diabéticas deben ser cuidadosamente monitoreadas durante la terapia, ya que se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en las mujeres que han tomado asociaciones de estrógenos-progestágenos.
- El tratamiento profiláctico de la osteoporosis a largo plazo debiera restringirse a mujeres con mayor riesgo de desarrollar fracturas. Los factores que predisponen a la osteoporosis son: mujeres blancas caucásicas, menopausia precoz, delgadez y baja estatura, historia familiar positiva de osteoporosis, deficiencia estrogénica premenopáusica y postmenopáusica, deficiencia de calcio, fumadoras, sedentarismo, abuso de alcohol.
- Las indicaciones para la interrupción inmediata del tratamiento son: trastornos tromboembólicos, ictericia, dolor epigástrico intenso, cefaleas del tipo jaqueca, trastornos visuales repentinos, problemas para hablar, aumento significativo de la presión arterial. También es recomendable suspender el tratamiento 4 a 6 semanas antes de una cirugía mayor.
- Embarazo: La asociación de estrógenos/progestágenos está contraindicada durante el embarazo, ya que puede provocar daño al feto en gestación.
- Lactancia: Los estrógenos y progestágenos se distribuyen en la leche materna. No se ha determinado el efecto que esto puede ejercer sobre el lactante, por lo cual se debe considerar la interrupción de la lactancia o del fármaco, tomando en cuenta la importancia de este medicamento para la madre. Se ha observado una disminución de la cantidad y calidad de la leche materna en madres que han tomado estrógenos durante la lactancia.
- Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:
 - Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de esta condición (especialmente, cálculos biliares): Se ha reportado un aumento (2 a 4 veces) del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar en mujeres postmenopáusicas que toman estrógenos.
 - Disfunción hepática: Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en las pacientes con disfunción hepática. El tratamiento puede ser reanudado una vez que se haya normalizado la función hepática.
 - Hipercalcemia asociada con cáncer óseo o cáncer mamario metastásico: Puede ocurrir una hipercalcemia severa en las pacientes con cáncer óseo o cáncer mamario metastásico que son tratadas con estrógenos.
 - Hiperlipoproteinemia familiar o pancreatitis: El aumento de triglicéridos puede producir o exacerbar la pancreatitis en individuos susceptibles.

- Aun cuando no hay evidencias clínicas concluyentes que exista una asociación, se ha reportado que las siguientes situaciones clínicas pueden presentar o empeorar con el uso de TRH: Enfermedad benigna de mamas; porfiria, otoesclerosis, lupus eritematoso sistémico, corea menor.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Inductores de las enzimas hepáticas, especialmente barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina: Los medicamentos inductores de las enzimas hepáticas aumentan el metabolismo de los estrógenos, lo que puede reducir su efecto.
- Inhibidores del CYP3A4, como la cimetidina, eritromicina y ketoconazol: Estos medicamentos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del 17 β -estradiol, lo que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.
- Antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos ahorradores de potasio o heparina: El uso simultáneo de estos medicamentos con esta asociación puede aumentar los niveles séricos de potasio debido a la actividad antimineralocorticoidea de la drospirenona. Las mujeres que reciben un tratamiento diario a largo plazo con estos medicamentos deben chequear sus niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de terapia con drospirenona/estradiol.
- Hierba de San Juan o St John's Wort (*Hypericum perforatum*): La hierba de San Juan puede inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. Clínicamente, el aumento del metabolismo de estas hormonas puede llevar a una disminución de su efecto y a cambios en el perfil de sangramiento uterino.
- Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona: Debido a que los estrógenos aumentan la síntesis hepática de los factores de la coagulación y disminuyen la antitrombina III, es posible que sea necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante, basándose en las determinaciones del tiempo de protrombina.
- Hipoglicemiantes orales, sulfonilurea e insulina: Los estrógenos pueden provocar una resistencia a la insulina y a los hipoglicemiantes orales, lo cual conduce a una pérdida, probablemente débil, del control metabólico de la concentración de glucosa plasmática. A menos que estos cambios puedan ser controlados con la dieta, podría ser necesario un aumento de la dosis de los hipoglicemiantes y un monitoreo regular.
- Corticosteroides, glucocorticoides: El uso concomitante con estrógenos puede disminuir el metabolismo y la unión a las proteínas de los glucocorticoides, disminuir la eliminación de los metabolitos activos y aumentar la producción de la proteína que enlaza a la globulina, transcortina. Esto lleva a la disminución del clearance de la fracción libre, a una prolongación de la vida media de eliminación y a un aumento de los efectos de los glucocorticoides. Por lo tanto, es necesario disminuir la dosis del glucocorticoide con el uso concurrente de estrógenos.

- Ciclosporina: Se ha reportado que el uso concomitante con estrógenos aumenta las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, lo cual puede aumentar sus efectos. Se puede requerir un monitoreo de las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina o de los factores hepáticos que determinan la toxicidad, o la reducción de la dosis de este fármaco.
- Tabaquismo: No se recomienda el uso simultáneo de asociaciones de estrógenos/progestágenos y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, tromboflebitis y embolia pulmonar.
- **Alcohol: La ingestión aguda de alcohol durante el tratamiento con la TRH puede provocar elevaciones de los niveles de estradiol circulantes.**

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Dolor, sensibilidad y **aumento del tamaño** de las mamas; infección del tracto respiratorio superior (tos, fiebre, estornudos o dolor de garganta); sangramiento vaginal irregular, **astenia, dolor o distensión abdominal, dolor de extremidades, neuseas, cefaleas, cambios del estado de ánimo, sofocos, nerviosismo, neoplasias, benignas de mamas, leucorrea.**
- Incidencia menos frecuente o rara: Tumores mamarios (masa mamaria; secreción del pezón); hipertensión (mareos o desvanecimiento; dolor de cabeza); edema periférico (hinchazón de los pies y parte inferior de las piernas; rápida ganancia de peso); hiperplasia endometrial (cambios en la secreción vaginal; dolor o sensación de presión en la pelvis; sangramiento vaginal persistente o recurrente); obstrucción de la vesícula biliar, disfunción hepática o pancreatitis (~~náuseas y vómitos; dolor de estómago, estado o abdomen;~~ coloración amarilla de los ojos o piel); formación de trombos (dolor de cabeza severo o repentino; pérdida de la coordinación repentina; dolor en el pecho, ingle ~~o piernas, especialmente en las pantorrillas;~~ sensación de falta de aire repentina e inexplicable; problemas para hablar repentinos; cambios en la visión repentinos; debilidad o adormecimiento de los brazos o piernas).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor de espalda; mareos; fatiga; flatulencia; síntomas de tipo gripal; dolor de cabeza; insomnio; depresión mental; dolores musculares; náuseas; vaginitis.

SOBREDOSIS:

Generalmente, no ocurren efectos adversos graves con una sobredosis aguda.

Los efectos clínicos de la sobredosis pueden incluir: sangramiento irregular, náuseas y vómitos.

Por otra parte, no se han informado efectos importantes después de la ingestión de grandes dosis de asociaciones de estrógenos/progestágenos por parte de niños pequeños.

En caso de sobredosis, se recomienda aplicar medidas de soporte y sintomáticas para aliviar las náuseas y vómitos.

PRESENTACION:

Envases de xx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz, **almacenado a no más de 25°C** y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 25th Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2005, p. 1346-1350.
- "USP DI, Advice for the Patient", 25th Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2005, p. 753-755.
- "Dictionnaire Vidal 2005", Angeliq, Estradiol y Drospirenone.
<http://www.vidalpro.net/monographies/fiches/ID8359.htm>
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2005, p. 2973-2986.
- South African Electronic Package Inserts, Angeliq.
<http://home.intekom.com/pharm/schering/angeliq.html>
- Patient Information Leaflet, Angeliq (Irlanda).
<http://clissmann.com/pil/Angeliq.pdf>