



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **9291**

BUENOS AIRES, **05 NOV 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017299-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente y envase primario alternativo para el producto TRIAL / 17-BETA ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: GEL, 17-BETA ESTRADIOL 0,06 g/100 g, autorizado por el Certificado Nº 44.287.

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

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática nuevo de Envase primario alternativo.

Handwritten signature and initials



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

DISPOSICIÓN Nº **9291**

Que a fojas 153 y 207 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 201 a 206, prospectos de fojas 95 a 105, 114 a 124, 133 a 143, información para el paciente de fojas 106 a 113, 125 a 132, 144 a 151; desglosando de fojas 201, 202, 95 a 105, 106 a 113 respectivamente, para la Especialidad Medicinal denominada TRIAL / 17-BETA ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: GEL, 17-BETA ESTRADIOL 0,06 g/100 g, propiedad de la firma LABORATORIO BETA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma mencionada anteriormente propietaria de la Especialidad Medicinal TRIAL / 17-BETA ESTRADIOL, forma farmacéutica y concentración: GEL, 17-BETA ESTRADIOL 0,06 g/100 g, el nuevo envase primario alternativo que será Pomo de PE multicapa compuesto de: polietileno de baja densidad (PEBD), adhesivo

MM
Rf. | *[Signature]*



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

DISPOSICIÓN N° **9 2 9 1**

tipo Bynel y copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH) y masterbatch blanco, con tapa de polipropileno (PP) y sello de alufoil con 50, 80 y 100 gramos de gel junto con jeringa de 5ml compuesta de: cuerpo dosificador de polipropileno (PP) y embolo de polietileno de baja densidad (PEBD).

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.287 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

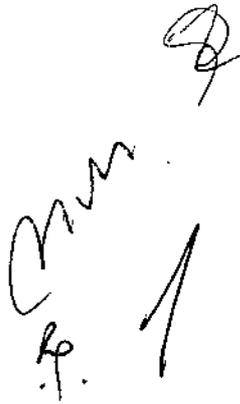
Expediente N° 1-0047-0000-017299-14-0

DISPOSICIÓN N°

9 2 9 1

mb


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





ORIGINAL

9291

PROYECTO DE PROSPECTO

TRIAL 17- β -ESTRADIOL Gel

USO EXTERNO

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada 100 g de gel contiene:

17- β -estradiol..... 0,06 g
Alcohol, carbopol 934, trietanolamina y
agua desionizada c.s.p..... 100,00 g

ACCION TERAPEUTICA

Estrogenoterapia. Código ATC: G03CA03.

INDICACIONES

Tratamiento de:

- Trastornos vasomotores de intensidad moderada a severa asociados con la menopausia
- Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvovaginal asociados con la menopausia, debiendo considerarse, en caso de emplearse únicamente para el alivio de dichos síntomas, el empleo de productos vaginales tópicos
- Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas autorizadas para la prevención de la osteoporosis

Los estrógenos, con o sin progestágenos, deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante el período más corto compatible con los objetivos terapéuticos y los riesgos de la paciente individual.

En pacientes no hysterectomizadas, todo tratamiento estrogénico debe ser siempre completado con la administración de un progestágeno.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

TRIAL® gel provee terapia de reemplazo estrogénica sistémica a través de la liberación de estradiol, la principal hormona estrogénica secretada por el ovario humano.

Los estrógenos endógenos son en gran medida responsables del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor y de las características sexuales secundarias femeninas. Si bien los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno intracelular humano y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, a nivel del receptor. La principal fuente de estrógenos en mujeres adultas con ciclos normales es el folículo ovárico, que secreta 70 a 500 mcg diarios de estradiol, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Luego de la

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA DRUSSA
FARMACEUTICA
CO-ORDINADORA TECNICA

MAT. Nº 56.605 - LIBRO 218 - FOLIO 158

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASON
APODERADO Nº 19.145

CM



menopausia, la mayor parte de los estrógenos son producidos por la conversión de androstenodiona, segregada por la corteza suprarrenal, a estrona por los tejidos periféricos. Por lo tanto, la estrona y su forma conjugada con sulfato, estrona sulfato, son los estrógenos circulantes más abundantes en mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos actúan a través de la unión a receptores nucleares en los tejidos que responden a ellos. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores estrogénicos. La proporción de éstos varía en distintos tejidos.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción pituitaria de las gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos reducen los niveles elevados de estas hormonas que se observan en mujeres postmenopáusicas.

Farmacocinética

La administración percutánea de TRIAL[®] gel produce concentraciones plasmáticas de estradiol y estrona similares a las observadas en la fase folicular del ciclo ovulatorio. Los típicos niveles terapéuticos de estradiol para el alivio de los síntomas vasomotores oscilan entre 40 y 80 pg/ml.

Absorción

El estradiol es transportado a través de la piel intacta hasta la circulación sistémica por un proceso de difusión pasiva. Se estima que el 10% de la cantidad aplicada alcanza la circulación sistémica. El factor limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de difusión a través del estrato córneo. Cuando se aplica TRIAL[®] gel sobre la piel, seca en pocos minutos.

Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran, en general, en mayores concentraciones en los órganos blanco de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en gran medida unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

Metabolismo

Los estrógenos exógenos son metabolizados de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones ocurren principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, que es el principal metabolito urinario.

Los estrógenos también sufren circulación enterohepática mediante la conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de los conjugados al intestino e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados con sulfato, especialmente estrona sulfato, el cual sirve como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos. Si bien no se ha determinado la relevancia clínica, el estradiol aportado por TRIAL[®] gel no sufre metabolización de primer paso hepático.

Excreción

El estradiol, la estrona y el estriol son excretados en la orina junto con sus conjugados glucurónidos y sulfatos.

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYOR
FARMACIA BETA S.A.

AV. BOLIVAR 1000 - TEL. 2230 - SANTIAGO DE LOS CABALLEROS

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYOR
APOTECARIO N.º 145



Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, incluyendo pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacciones medicamentosas

No se han evaluado las interacciones medicamentosas con TRIAL® gel.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han puesto en evidencia que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de las drogas estrogénicas. Los inductores del CYP3A4 como hypericum perforatum, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente causando una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y dar como resultado efectos colaterales.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis usual y de inicio es de 0,75 mg de estradiol (1,25 g de gel) por día, aplicada por la mañana. Si al cabo de 2 a 3 ciclos de tratamiento persisten las manifestaciones de hipoestrogenismo, la dosis puede ser aumentada a 1,5 mg de estradiol (2,5 g de gel) por día en una aplicación diaria por la mañana, o en 2 aplicaciones al día (0,75 mg por la mañana y 0,75 mg por la noche).

La dosis sistémica se estima en aproximadamente un 10% de la cantidad de estradiol aplicado.

Los estrógenos, con o sin progestágenos, deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante el período más corto compatible con los objetivos terapéuticos y los riesgos de la paciente individual.

Aplicar sobre una zona de piel sana, limpia y seca. En el primer uso, después de desenroscar la tapa, proceda a retirar el film de aluminio que sella el orificio del pomo. Inserte presionando firmemente el pico de la jeringa dosificadora en el orificio de la boca del pomo (**Figura 1**). Coloque el pomo en posición vertical con la jeringa ya introducida hacia abajo. Golpéelo contra la palma de su mano (**Figura 2**) para facilitar el descenso del gel en su interior. Aspire suavemente el gel con el embolo de la jeringa, hasta sobrepasar la primera marca (0,75 mg) o la segunda marca (1,5 mg) de acuerdo a la dosis indicada por su médico (**Figura 3**) y luego empuje suavemente el émbolo de la jeringa hasta que coincida

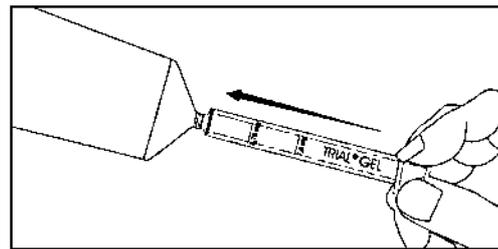


Figura 1

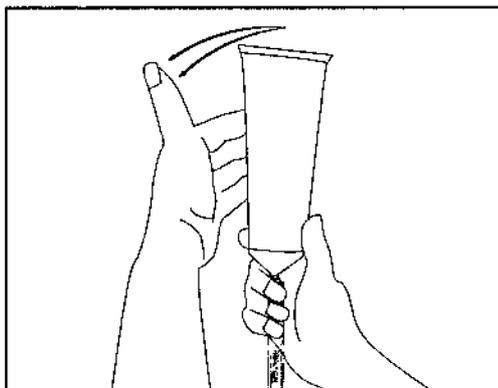


Figura 2

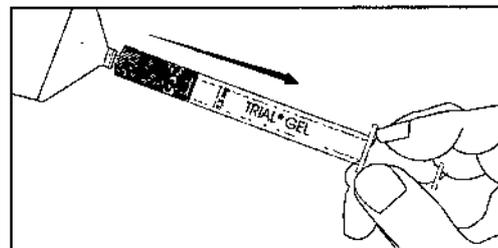


Figura 3

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA ORUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 16.606 - LIBRO 215 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



exactamente con la marca correspondiente (Figura 4). Retire la jeringa dosificadora del pomo.

Aplice el gel sobre la piel de la zona elegida presionando suavemente el émbolo de la jeringa hasta el fondo (Figura 5). El gel aplicado debe ser esparcido con la mano sobre un área extensa de la piel, con la finalidad de lograr una homogénea distribución y facilitar la absorción. Se recomienda masajear repetida y suavemente la zona de aplicación (brazos, muslos o abdomen) hasta lograr la desaparición visual del gel sobre la piel.

Enrosque nuevamente la tapa en el pomo de TRIAL[®] gel y guárdelo en posición vertical en un lugar seguro hasta la próxima aplicación; es decir, parado sobre la tapa.

TRIAL[®] gel no debe aplicarse en la región de las mamas ni de los genitales externos. Se deben evitar las zonas de piel dañada (por ejemplo: excoriaciones, heridas).

Una vez aplicado el gel extraer el émbolo del cuerpo de la jeringa (Figura 6) y enjuagar con agua el interior de la jeringa y el émbolo. Dejar secar y volver a armar la jeringa dosificadora introduciendo el émbolo dentro del cuerpo de la misma (Figura 7).

Luego de la aplicación lávese inmediatamente las manos con agua y jabón.

TRIAL[®] gel no mancha la ropa ni la piel. Su uso es exclusivamente externo.

El tratamiento estrogénico de reemplazo puede ser usado en forma cíclica (3 semanas de uso, seguidas por una de descanso) o continua (sin intervalo de descanso). En pacientes no histerectomizadas deben asociarse progestágenos; si se desea realizar un tratamiento estrogénico continuo, se recomienda administrar el progestágeno durante 12 a 14 días por mes. En caso de realizar un tratamiento estrogénico de reemplazo en forma cíclica, el progestágeno deberá ser administrado durante los últimos 12 días que dure la terapéutica estrogénica, debiendo suspenderse todo tipo de tratamiento hormonal durante la cuarta semana del ciclo. En estos casos se producirá una hemorragia por

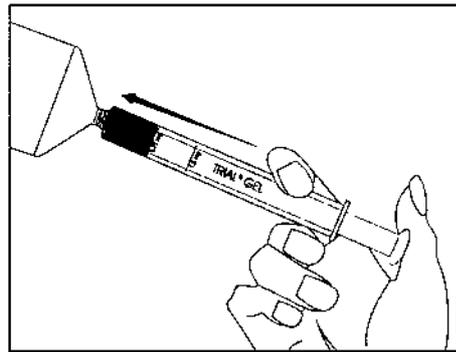


Figura 4

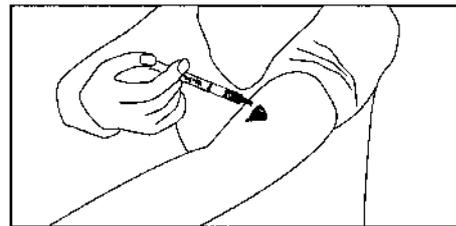


Figura 5

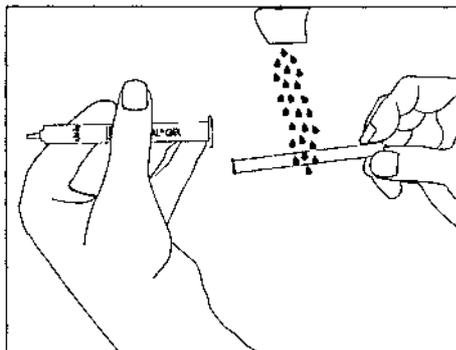


Figura 6

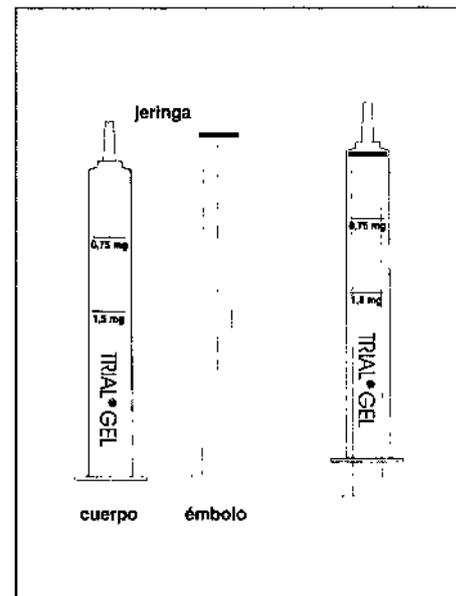


Figura 7

LABORATORIOS BETA S. A.

YAMILA ANDREA TORUSSA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 16.605 - LIBRO 215 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S. A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

deprivación al finalizar la administración del progestágeno, en forma similar a la que ocurre en el ciclo menstrual normal.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los estrógenos o a los excipientes del producto. Conocimiento, sospecha o antecedentes de tumores malignos de la mama o del útero. Hemorragia genital no diagnosticada. Embarazo. Endometriosis. Lactancia. Tromboflebitis. Trastornos tromboembólicos. Antecedentes de tromboflebitis y/o trastornos tromboembólicos. Insuficiencia hepática. Neoplasia estrógeno dependiente.

ADVERTENCIAS

Trastornos Cardiovasculares

La terapia con estrógenos y estrógenos/progestágenos ha sido asociada con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Si ocurre o se sospecha alguno de estos eventos, deberá discontinuarse la administración de estrógenos inmediatamente.

Enfermedad Coronaria y Accidente Cerebrovascular: En el estudio Women's Health Initiative (WHI) se observó un aumento en el número de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en las mujeres que recibían estrógenos conjugados en comparación con placebo. Estas observaciones son preliminares.

En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del WHI, se observó un aumento del riesgo de eventos coronarios (definidos como infarto de miocardio no fatal y muerte coronaria) en mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo (37 versus 30 por 10.000 mujeres-año). El aumento del riesgo se observó en el primer año y persistió.

En el mismo subestudio del WHI, se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 versus 21 por 10.000 mujeres-año). El aumento del riesgo se observó luego del primer año y persistió. En mujeres postmenopáusicas con cardiopatía documentada, el tratamiento con 0,625 mg de estrógenos conjugados/2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por día no demostró beneficio cardiovascular.

En hombres, un gran ensayo clínico prospectivo ha mostrado que altas dosis de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables a las usadas para tratar el cáncer de próstata y de mama, aumentan los riesgos de infarto de miocardio no fatal, embolia pulmonar y tromboflebitis.

Tromboembolismo Venoso: En el estudio WHI, se observó un aumento de tromboembolismo venoso en las mujeres que recibían estrógenos conjugados en comparación con placebo. Estas observaciones son preliminares.

En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del WHI, se observó una tasa de tromboembolismo venoso dos veces mayor en las mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo. La tasa de tromboembolismo venoso fue 34 por 10.000 mujeres-año en el grupo de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, comparada con 16 por 10.000 mujeres-año en el grupo placebo. El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió.

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA ORUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 15.605 - LIBRO 216 FOLIO 155

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASON
APODERADO N° 12.145



Si es posible, los estrógenos deben ser interrumpidos por lo menos 4 a 6 semanas antes de una cirugía del tipo que se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasias Malignas

Cáncer de Endometrio: El uso de estrógenos sin oposición en mujeres con útero intacto ha sido asociado con cáncer de endometrio. El riesgo informado de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos sin oposición es alrededor de 2 a 12 veces mayor que el de no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayor parte de los estudios no muestran un aumento del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de un año. El máximo riesgo parece asociado con el uso prolongado, con aumentos de 15 a 24 veces con el uso por 5 a 10 años o más, y este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años luego de interrumpir la terapia estrogénica.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que emplean combinaciones de estrógenos/progestágenos es importante. Se deben realizar procedimientos diagnósticos adecuados, incluso toma de muestras de endometrio cuando esté indicado, con el objeto de excluir un proceso maligno en todos los casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente. No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos a dosis equivalentes. La adición de un progestágeno a la terapia estrogénica reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Cáncer de Mama: La terapia con estrógenos y estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas ha sido asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mama. En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del estudio WHI, se observó un aumento del 26% de cáncer de mama invasivo (38 versus 30 por 10.000 mujeres-año) luego de un promedio de 5,2 años de tratamiento en las mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo. El aumento del riesgo se hizo evidente después de 4 años de tratamiento. Las mujeres que informaron uso previo durante la postmenopausia de estrógenos o estrógenos/progestágenos tuvieron un riesgo relativo más alto de cáncer de mama asociado con estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona que aquellas que nunca habían usado estas hormonas.

En el estudio WHI no se informó riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres tratadas con estrógenos conjugados solos al cabo de un promedio de 5,2 años de terapia. Estos datos son preliminares.

Los estudios epidemiológicos han informado un riesgo aumentado de cáncer de mama en asociación con el aumento de la duración del tratamiento postmenopáusico con estrógenos con o sin progestágenos. Esta asociación fue reanalizada con los datos originales de 51 estudios que involucraron varias dosis y tipos de estrógenos, con o sin progestágenos. En el reanálisis, se hizo evidente un aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama luego de alrededor de 5 años de tratamiento continuado, el cual cede luego de interrumpir el tratamiento por 5 años o más. Algunos estudios posteriores han sugerido que el tratamiento postmenopáusico con estrógenos y progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de mama más que el tratamiento con estrógenos solos.

Una mujer postmenopáusica que requiere estrógenos debe recibir terapia con estrógenos solos y no debe ser expuesta innecesariamente a los progestágenos. Todas las mujeres postmenopáusicas deben realizarse un examen mamario anual por un profesional y

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA ORUSSA
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 16.606 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19 145



autoexaminarse mensualmente. Además, se deben programar mamografías periódicas de acuerdo a la edad y factores de riesgo de la paciente.

Enfermedad Biliar

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad biliar que requiere cirugía en mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede producir hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si ocurre hipercalcemia, se debe interrumpir la administración de la droga y tomar medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio sérico.

Anormalidades Visuales

Por existir riesgo de producirse trombosis de la arteria central de la retina, debería suspenderse la medicación en caso de padecer pérdida parcial o total de la visión, proptosis, diplopía o migraña de instalación súbita. En caso de presentar papiledema o lesiones vasculares de la retina, los estrógenos deberán ser suspendidos permanentemente.

PRECAUCIONES

Generales

Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido una histerectomía. Los estudios de adición de un progestágeno por 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos o diariamente con los estrógenos en un régimen continuo, han informado una menor incidencia de hiperplasia de endometrio que la que sería inducida por el tratamiento estrogénico solo. La hiperplasia de endometrio puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Hay, sin embargo, posibles riesgos asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un posible aumento del riesgo de cáncer de mama, efectos adversos sobre el metabolismo de las lipoproteínas (por ejemplo: reducción de HDL, aumento de LDL) y deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Presión arterial elevada. En un número reducido de casos, se han observado incrementos sustanciales de la presión arterial, los cuales se han atribuido a una reacción idiosincrática a los estrógenos. En un gran ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial. Se recomienda monitorear la presión arterial a intervalos regulares cuando se utilicen estrógenos.

Hipertrigliceridemia. En pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia estrogénica puede asociarse con elevación de los triglicéridos plasmáticos, que conduzca a pancreatitis u otras complicaciones.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestática. Si bien la terapia estrogénica administrada tópicamente evita el metabolismo de primer paso hepático, los estrógenos pueden ser escasamente metabolizados en pacientes con deterioro de la función hepática. En pacientes con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe interrumpir la medicación.

Hipotiroidismo. La administración de estrógenos lleva a un aumento de los niveles de globulina fijadora de hormonas tiroideas. Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar este aumento produciendo más hormonas tiroideas, manteniendo de esta manera las concentraciones séricas de T₄ y T₃ libre dentro del rango normal. Las pacientes que

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA DRUSSA
FARMACÉUTICA

CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 10.602 - LIBRO 218 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



dependen de terapia de reemplazo de hormona tiroidea que también reciben estrógenos pueden requerir un aumento de la dosis de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. Estas pacientes deben ser controladas para mantener sus niveles de hormonas tiroideas libres dentro de un rango aceptable.

Retención de líquidos. Dado que los estrógenos pueden provocar un cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con condiciones que pueden ser afectadas por este factor, como insuficiencia cardíaca o renal, requieren observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipocalcemia. Los estrógenos deben ser usados con precaución en pacientes con hipocalcemia severa.

Cáncer de ovario. El uso de productos conteniendo solo estrógenos, particularmente durante 10 o más años, ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. Los datos son insuficientes para determinar si hay un aumento del riesgo con la terapia combinada de estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas.

Deterioro cognitivo. La terapia de reemplazo hormonal no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como terapia de reemplazo hormonal.

Exacerbación de la endometriosis. La endometriosis puede ser exacerbada por la administración de terapia estrogénica.

Se han informado unos pocos casos de transformación maligna de implantes residuales de endometrio en mujeres tratadas con estrógenos solos luego de la histerectomía. En pacientes que se sabe tienen endometriosis residual posthisterectomía, se debe considerar la adición de un progestágeno.

Exacerbación de otras condiciones. Los estrógenos pueden provocar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y deben ser usados con precaución en mujeres con estas condiciones.

Fotosensibilidad/Fotoalergia. No se ha evaluado el aumento de la sensibilidad a la exposición directa al sol sobre las áreas de aplicación de TRIAL[®] gel.

Efecto de la aplicación de pantallas solares. No se han evaluado los efectos de la aplicación simultánea de TRIAL[®] gel y protectores solares.

Información para Pacientes

Se aconseja que el médico discuta la hoja de INSTRUCTIVO CLIMATERIO con las pacientes a quienes prescriba TRIAL[®] gel.

Pruebas de Laboratorio

La administración de estrógenos debe comenzar a la dosis más baja aprobada para la indicación; y luego, ajustada de acuerdo a la respuesta clínica, en lugar de los niveles séricos de hormonas (por ejemplo: estradiol, FSH).

Interacciones con Pruebas de Laboratorio

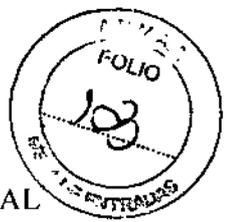
a. Acelera el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de agregación plaquetaria. Aumenta el recuento plaquetario, los factores II, VII, VIII, IX, X,

LABORATORIOS BETA S. A.

YAMILA ANDREA CRUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 10 000 - LIBRO 218 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO Nº 12.145



XII, el complejo VII-X y el complejo II-VII-X, la tromboglobulina-beta, los niveles y actividad del fibrinógeno y los niveles y la actividad del plasminógeno. Disminuye los niveles de anti-factor Xa, de antitrombina III y la actividad de la antitrombina III.

b. Aumenta los niveles de TBG (globulina transportadora de hormonas tiroideas), lo que lleva a un aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas cuando se las mide a través del yodo unido a proteínas, los niveles de T₄ (por columna o radioinmunoensayo) y los niveles de T₃ por radioinmunoensayo. La captación de T₃ por resinas disminuye, reflejando el aumento de la TBG. Las concentraciones de T₄ y T₃ libres no se alteran. Los pacientes en terapia de reemplazo de hormonas tiroideas pueden requerir mayores dosis de hormonas tiroideas.

c. Otras proteínas, como la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) pueden elevarse en el suero, conduciendo a un aumento de los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes totales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre pueden disminuir. Pueden aumentar los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, de alfa-1-antitripsina y de ceruloplasmina.

d. Aumento de las concentraciones plasmáticas del colesterol HDL y HDL₂, reducción de la concentración de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

e. Deterioro de la tolerancia a la glucosa.

f. Reducción de la respuesta a la prueba de metirapona.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

La administración continua a largo plazo de estrógenos, con o sin progestágenos, en mujeres con o sin útero, ha mostrado un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de ovario (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículos e hígado en ciertas especies animales.

Embarazo

TRIAL[®] gel no debe ser usado durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se ha demostrado que la administración de estrógenos a mujeres que amamantan reduce la cantidad y la calidad de la leche. Se han encontrado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibían estas drogas. No se debe administrar TRIAL[®] gel a mujeres que amamantan.

Uso Pediátrico

TRIAL[®] gel no está indicado para uso en niños.

Uso Geriátrico

No se han realizado estudios sobre un número suficiente de pacientes geriátricos como para determinar si la respuesta de aquellos por encima de los 65 años de edad difieren en su respuesta de los sujetos más jóvenes.

Interacciones medicamentosas

Estudios *in vitro* e *in vivo* han puesto en evidencia que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de las drogas estrogénicas. Los inductores del CYP3A4 como *hypericum perforatum*, fenobarbital, primidona, carbamazepina y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos,

LABORATORIOS BETA S.A.
 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO Nº 18.145

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO Nº 18.145



posiblemente causando una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y dar como resultado efectos colaterales.

Los estrógenos disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales y pueden aumentar la frecuencia de manifestaciones tóxicas de los antidepresivos tricíclicos.

REACCIONES ADVERSAS

Locales: puede ocurrir eritema o irritación leve en la zona de aplicación, rash y prurito.

Generales: dolor abdominal, síndrome gripal, cefaleas, aumento de peso, mareos, edemas.

Aparato digestivo: náuseas, diarrea.

Sistema nervioso: nerviosismo, ansiedad, depresión.

Aparato respiratorio: sinusitis.

Aparato urogenital: mastodinia y tensión mamaria, metrorragia, vaginitis, sangrado vaginal.

Existen efectos adversos que han sido reportados con o sin el uso de terapia asociada con progestágenos:

Aparato urogenital: cambios en el patrón de sangrado vaginal, spotting, dismenorrea, vaginitis, cambio en la cantidad de secreción vaginal, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cambios en el ectropion cervical, cáncer de endometrio, tensión mamaria, galactorrea, cáncer de mama.

Aparato cardiovascular: trombosis venosa superficial o profunda, tromboembolismo pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial.

Piel: cloasma o melasma, eritema multiforme, eritema nodoso, hirsutismo, erupción hemorrágica, prurito, rash.

Aparato gastrointestinal: náuseas, distensión abdominal, diarrea, dispepsia, constipación, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, aumento del tamaño de hemangiomas hepáticos.

Oftalmológicos: trombosis de la arteria central de la retina, intolerancia a las lentes de contacto.

Sistema nervioso central: cefalea, migraña, mareos, depresión, corea, nerviosismo, alteraciones de la timia, irritabilidad, exacerbación de epilepsia.

SOBREDOSIFICACION

No se han informado efectos adversos serios luego de la ingestión aguda de grandes dosis de productos conteniendo estrógenos por niños pequeños. La sobredosis de estrógenos puede provocar náuseas y vómitos y puede ocurrir sangrado vaginal por privación en la niñas.

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

* Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

(011) 4962 - 6666/2247.

* Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

(011) 4300 - 2115/ 4362-6063.

* Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

(011) 4654-6648/ 4658-7777.

* Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

(0221) 451-5555.

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA BRUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 16.636 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASON
APODERADO Nº 19 145

9291

ORIGINAL



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

PRESENTACIONES

Envases con 50; 80 y 100 g de gel y 2 jeringas dosificadoras.

MANTENEGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 44.287

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
YAMILA ANDRÉA CRUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 16.606 - LIBRO 215 FOLIO 155

LABORATORIOS BETA S.A.
[Signature]
RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.145

[Handwritten mark]

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

TRIAL GEL
17 β -ESTRADIOL
Gel

9 2 9 11



USO EXTERNO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada 100 g contiene:

17- β -estradiol	0,06 g
Alcohol, carbopol 934, trietanolamina y agua desionizada c.sp.	100 g

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido

1. Qué es TRIAL gel y para qué se utiliza
2. Antes de usar TRIAL gel
3. Cómo emplear TRIAL gel
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

1. Qué es TRIAL gel y para qué se utiliza

El principio activo de TRIAL gel es 17- β -estradiol, la principal hormona estrogénica secretada por el ovario humano. TRIAL gel pertenece al grupo de medicamentos llamados Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

TRIAL gel se utiliza para el tratamiento de:

- Síntomas de la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente
 - Por ejemplo: sofocos, sudoración nocturna, trastornos urogenitales (vulvovaginitis atrófica)
- Prevención de la osteoporosis (debilitamiento de los huesos) si usted tiene riesgo elevado de sufrir futuras fracturas y no puede utilizar otros medicamentos para este propósito. Consulte con su médico sobre todas las opciones de tratamiento disponibles.

TRIAL gel no debe utilizarse para prevenir enfermedades del corazón ni para mejorar la capacidad intelectual o prevenir la demencia.

TRIAL gel no es un anticonceptivo, ni restablece la fertilidad.

Cómo funciona TRIAL gel

El estradiol es un estrógeno natural.

- Los estrógenos son hormonas sexuales femeninas.
- Se producen en los ovarios.
- Causan el desarrollo sexual de las mujeres y controlan el ciclo menstrual.

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANIBERIA CRUSSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 16.606 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 144



A medida que avanza la edad los ovarios producen gradualmente menos estrógenos.

- Esto ocurre en la menopausia (generalmente alrededor de los 50 años).
- Si los ovarios son removidos antes de la menopausia, la producción de estrógenos se interrumpe bruscamente.

La falta de estrógenos puede provocar síntomas como sofocos y sudoración nocturna y que los huesos se debiliten y se fracturen más fácilmente. También puede provocar que la pared de la vagina se haga más delgada y seca; como consecuencia de ello, las relaciones sexuales pueden hacerse dolorosas y presentarse infecciones vaginales. Estos problemas pueden aliviarse usando medicamentos que contienen estrógenos como TRIAL gel. El tratamiento con estrógenos puede tardar algunos días o semanas en lograr una mejoría de los síntomas.

2. Antes de aplicarse TRIAL gel

Además de beneficios, la TRH conlleva algunos riesgos que deben ser considerados al decidir iniciar el tratamiento o continuarlo. Esto es especialmente importante si usted tiene más de 60 años.

Antes de comenzar el tratamiento

Informe a su médico acerca de sus antecedentes médicos y los de su familia. Comuníquese si usted tiene algún problema médico o enfermedad. Su médico puede efectuarle un examen ginecológico, incluyendo sus mamas, y podrá pedirle estudios complementarios.

Controles periódicos

Una vez iniciada la TRH, vea a su médico ginecólogo regularmente (una vez al año o con más frecuencia de acuerdo a su condición clínica). En estos controles, su médico puede reevaluar los beneficios y riesgos de continuar con la TRH.

Asegúrese de:

- Concurrir periódicamente a su médico para realizarse exámenes mamarios y pruebas de Papanicolau (examen del cuello del útero).
- Controlar periódicamente sus mamas en busca de cualquier cambio como retracción de la piel, alteraciones en el pezón o algún bulto que pueda ver o tocar.

No se aplique TRIAL gel sin consultar antes a su médico en las siguientes circunstancias:

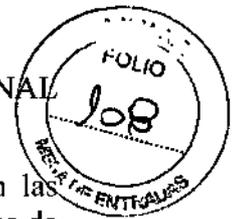
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos o a cualquiera de los demás componentes del medicamento (ver FORMULA)
- Si padece o ha padecido cáncer de mama, de útero o de ovario, o si sospecha que pueda tenerlos
- Si presenta hemorragias vaginales anormales
- Si padece hiperplasia de endometrio (crecimiento anormal de la capa interna del útero)
- Si padece endometriosis (crecimiento de endometrio fuera del útero) o tiene un fibroma de útero
- Si está embarazada o amamantando

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDRÉS CRUSCA
FARMACEÚTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 16.806 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



- Si padece o ha padecido una trombosis venosa (coágulos sanguíneos en las venas de las piernas) o embolismo pulmonar (coágulo de sangre en las venas de las piernas que se desprende afectando al pulmón)
- Si tiene alguna alteración que afecte a la coagulación de la sangre (trombofilia)
- Si padece o ha padecido recientemente trombosis de una arteria (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, afectación de la arteria de la retina)
- Su hígado no funciona adecuadamente, o tiene problemas de riñón
- Si es fumadora
- Si padece porfiria (enfermedad de un pigmento de la sangre)
- Padece asma, diabetes, migraña o dolores de cabeza severos, epilepsia (convulsiones), cálculos en la vesícula, una enfermedad rara denominada "lupus eritematoso sistémico", u otosclerosis (un problema de oído)

9291

Tenga en cuenta las siguientes precauciones y advertencias para el uso de estrógenos

Cáncer de mama

Las mujeres que han tenido alguna vez cáncer de mama no deben usar TRH.

El riesgo de cáncer de mama de una mujer que recibe TRH con estrógenos solos durante 5 años es aproximadamente el mismo que el de una mujer de la misma edad que todavía menstrúa y no recibe TRH. El riesgo de una mujer que recibe TRH con estrógenos más progestágenos es mayor que el de aquellas que reciben TRH solo con estrógenos. Sin embargo, los progestágenos (progesterona o similares) protegen al endometrio durante el tratamiento con estrógenos.

Cáncer de endometrio (cáncer del revestimiento del útero)

La TRH con estrógenos orales solos durante largo tiempo puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer del revestimiento interno del útero (endometrio).

En las mujeres que conservan su útero (no les ha sido extirpado), el tratamiento con estrógenos (como TRIAL gel) debe ser siempre completado con la administración de un progestágeno.

Si experimenta sangrado vaginal debe consultar a su médico, ya que podría ser un signo de engrosamiento del endometrio.

Cáncer de ovario

El cáncer de los ovarios es muy raro, pero serio. Puede ser difícil de diagnosticar, porque frecuentemente no hay signos evidentes del problema. Algunos estudios han encontrado que usar la TRH con estrógenos solos durante más de 5 años podría aumentar el riesgo de cáncer de ovario. No se sabe si otros tipos de TRH aumentan el riesgo de la misma manera.

Enfermedad cardiovascular

La TRH no ayuda a prevenir las enfermedades del corazón.

Por otra parte, la TRH no se recomienda para mujeres que han tenido recientemente enfermedades cardiovasculares (por ejemplo: infarto, accidente cerebrovascular).

Existen estudios llevados a cabo con TRH por vía oral, basada en el uso de un progestágeno y un estrógeno distinto al que contiene TRIAL gel, los cuales mostraron

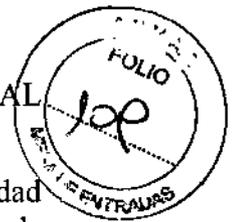
LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA MONTMAYOR BRUSCA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA CLÍNICA

MAT. Nº 16.000 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19 145



que las mujeres pueden tener un riesgo ligeramente mayor de sufrir enfermedad cardiovascular (infarto, accidentes cerebrovasculares) durante el primer año de tratamiento. Aunque no se sabe a ciencia cierta, es probable que el riesgo con otros medicamentos utilizados como TRH sea similar. **Consulte a su médico si siente dolor en el pecho que se extiende al brazo o al cuello.** Ese dolor podría ser un signo de enfermedad del corazón.

9291

No use TRIAL gel hasta que el médico le diga que puede hacerlo.

Si experimenta inesperadamente dolor de cabeza tipo migraña, con o sin alteraciones de la visión, consulte inmediatamente a un médico y no use la TRIAL gel hasta que el médico le indique que puede hacerlo. Estos dolores de cabeza podrían ser un signo de alerta precoz de un ataque cerebral.

Trombosis (coágulos)

La TRH puede aumentar el riesgo de que ocurran coágulos dentro de las venas (trombosis venosa), especialmente durante el primer año de comenzar a emplearla.

Estos coágulos no son siempre serios. No obstante, si el coágulo se desprende y va hasta los pulmones (embolia pulmonar), puede provocar dolor de pecho, falta de aire, o incluso ser fatal.

Algunos factores que aumentan el riesgo de padecer trombosis son: el exceso de peso, tener algún familiar directo que ha sufrido trombosis, haber sufrido en alguna oportunidad trombosis o pérdida de un embarazo, guardar reposo prolongado a causa de una cirugía, fracturas o alguna enfermedad invalidante, padecer lupus eritematoso sistémico (una enfermedad autoinmune) o cáncer, haber dado a luz en los últimos 6 meses, ser fumadora.

Si usted se encuentra en alguna de las situaciones previamente mencionadas, consulte a su médico para ver si puede recibir TRIAL gel.

Consulte a un médico inmediatamente si sufre una hinchazón dolorosa de su pierna, dolor de pecho, o tiene dificultades para respirar. Estos pueden ser signos de un coágulo en las venas. Interrumpa el tratamiento con TRIAL gel hasta que el médico le indique que puede recibirlo.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y productos de herboristería.

Ciertos medicamentos pueden afectar la acción de TRIAL gel, así como este producto puede modificar los efectos de otras medicaciones.

Es especialmente importante que le comunique a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Productos para la epilepsia
- Anticoagulantes
- Antibióticos o antivirales
- Corticoides o teofilina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

LABORATORIOS BETA S.A.
 Calle 14 de Julio, 1450
 Montevideo, Uruguay
 Tel: (514) 411 1111
 Fax: (514) 411 1112

LABORATORIOS BETA S.A.
 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO Nº 19.145



Cirugías

Comuníquelo a su médico que usted está recibiendo TRIAL gel si va ser sometida a una operación quirúrgica. Puede ser necesario interrumpir la medicación 4 a 6 semanas antes de la cirugía para reducir el riesgo de una trombosis. Su médico le informará cuándo puede volver a usar TRIAL gel.

9 2 9 1

Embarazo y lactancia

- No use TRIAL gel si está embarazada o puede quedar embarazada, ya que podría afectar al bebé.
- No amamante mientras está usando este medicamento.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

El uso de TRIAL gel tiene efecto escaso o nulo sobre la capacidad para conducir o de usar maquinarias.

3. Cómo emplear TRIAL gel

Siga exactamente las instrucciones proporcionadas por su médico. No emplee TRIAL gel en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por él. La dosis usual y de inicio es de 0,75 mg de estradiol (1,25 g de gel), la cual puede aumentarse a 1,5 mg de estradiol (2,5 g de gel) administrados una vez al día. Se estima que un 10% de la dosis aplicada alcanza el torrente sanguíneo.

Su médico puede indicarle el uso de TRIAL gel en forma cíclica (3 semanas de uso diario, seguidas por una semana de descanso) o continua (todos los días, sin intervalo de descanso).

Si usted tiene el útero intacto, el médico le prescribirá progestágenos durante por lo menos 12 a 14 días por mes. En caso de realizar un tratamiento con TRIAL gel en forma cíclica, el progestágeno deberá ser administrado durante los últimos 12 días que dure la terapéutica estrogénica, debiendo suspenderse todo tipo de tratamiento hormonal durante la cuarta semana del ciclo. En estos casos se producirá una hemorragia vaginal al finalizar la administración del progestágeno, en forma similar a la que ocurre en el ciclo menstrual normal. Si usted nunca recibió TRH o está recibiendo TRH continua (sin períodos menstruales), puede comenzar el tratamiento con TRIAL gel en cualquier momento. En cambio, si está recibiendo una TRH cíclica (con períodos menstruales), debe completar el ciclo de tratamiento antes de comenzar a usar TRIAL gel.

El uso de TRIAL gel es exclusivamente externo.

Aplicar sobre una zona de piel sana, limpia y seca. En el primer uso, después de desenroscar la tapa, proceda a retirar el film de aluminio que sella el orificio del pomo. Inserte presionando firmemente el pico de la jeringa dosificadora en el orificio de la boca del pomo (**Figura 1**). Coloque el pomo en posición vertical con la jeringa ya introducida hacia abajo. Golpéelo contra la palma de su mano (**Figura 2**) para facilitar el descenso del gel en su interior.

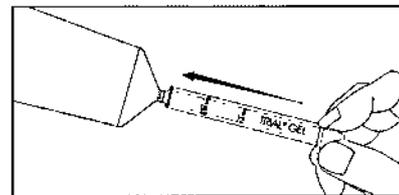


Figura 1

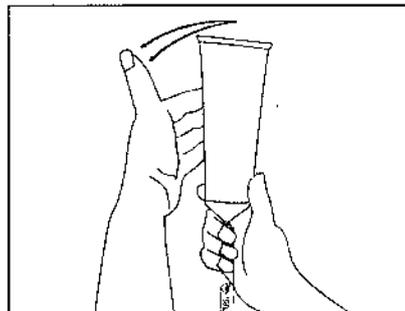


Figura 2

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA ANDREA ORUSSA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 16.006 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 145

Aspire suavemente el gel con el émbolo de la jeringa, hasta sobrepasar la primera marca (0,75 mg) o la segunda marca (1,5 mg) de acuerdo a la dosis indicada por su médico (**Figura 3**), y luego empuje suavemente el émbolo de la jeringa hasta que coincida exactamente con la marca correspondiente (**Figura 4**). Retire la jeringa dosificadora del pomo.

Aplique el gel sobre la piel de la zona elegida presionando suavemente el émbolo de la jeringa hasta el fondo (**Figura 5**). El gel aplicado debe ser esparcido con la mano sobre un área extensa de la piel, con la finalidad de lograr una homogénea distribución y facilitar la absorción. Se recomienda masajear repetida y suavemente la zona de aplicación (brazos, muslos o abdomen) hasta lograr la desaparición visual del gel sobre la piel.

Enrosque nuevamente la tapa en el pomo de TRIAL gel y guárdelo en posición vertical en un lugar seguro hasta la próxima aplicación; es decir, parado sobre la tapa.

TRIAL gel no debe aplicarse en la región de las mamas ni de los genitales externos. Se deben evitar las zonas de piel dañada (por ejemplo: excoriaciones, heridas).

TRIAL gel no mancha la ropa ni la piel.

Una vez aplicado el gel extraer el émbolo del cuerpo de la jeringa (**Figura 6**) y enjuagar con agua el interior de la jeringa y el émbolo. Dejar secar y volver a armar la jeringa dosificadora introduciendo el émbolo dentro del cuerpo de la misma (**Figura 7**).

Luego de la aplicación lávese inmediatamente las manos con agua y jabón.

Si olvidó aplicarse TRIAL gel

No aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

El olvido de dosis puede favorecer la aparición de sangrado vaginal.

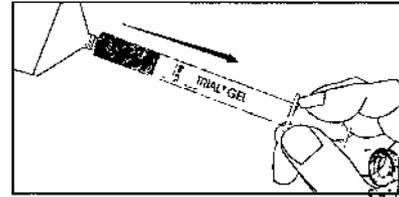


Figura 3

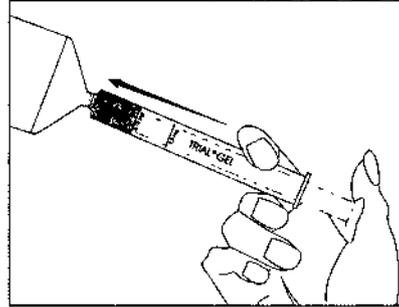


Figura 4

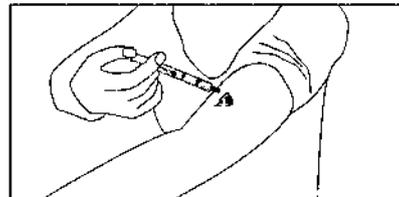


Figura 5

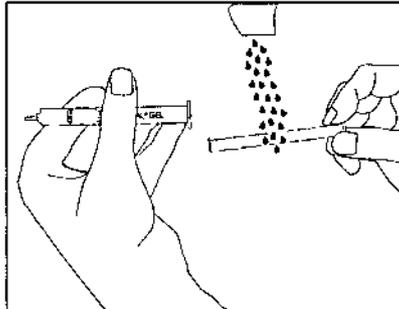


Figura 6

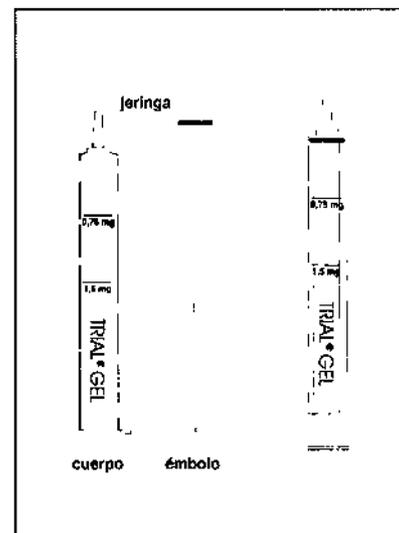


Figura 7

LABORATORIOS BETA S. A.

YAMILA ANDRÉS ORUSSA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 16.006 - LIBRO 216 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S. A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 145

291



Si se ha aplicado una dosis mayor de la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

9291

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TRIAL gel puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Se han reportado los siguientes eventos adversos durante el tratamiento con estradiol:

Locales: puede ocurrir enrojecimiento o irritación leve en la zona de aplicación, rash y picazón.

Generales: dolor abdominal, síndrome gripal, cefaleas, aumento de peso, mareos, edemas (hinchazón).

Aparato digestivo: náuseas, diarrea.

Sistema nervioso: nerviosismo, ansiedad, depresión.

Aparato respiratorio: sinusitis.

Aparato urogenital: dolor y tensión mamaria, sangrado vaginal, inflamación vaginal.

Existen efectos adversos que han sido reportados con o sin el uso de terapia asociada con progestágenos:

Aparato urogenital: cambios en el patrón de sangrado vaginal, menstruaciones dolorosas, inflamación vaginal, cambio en la cantidad de secreción vaginal, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial (engrosamiento de la capa interna del útero), ectropion cervical (cambios del epitelio que recubre el cuello del útero), cáncer de endometrio, tensión mamaria, galactorrea (secreción de leche por el pezón fuera de la lactancia), cáncer de mama.

Aparato cardiovascular: trombosis venosa superficial o profunda, tromboembolismo pulmonar, tromboflebitis (trombosis con inflamación venosa), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial.

Piel: cloasma o melasma (manchas en la piel), eritema multiforme y eritema nodoso (reacciones de la piel con enrojecimiento), hirsutismo (aumento del vello corporal), erupción hemorrágica, picazón, rash.

Aparato gastrointestinal: náuseas, distensión abdominal, diarrea, dispepsia (malestar después de comer), constipación, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, aumento del tamaño de hemangiomas hepáticos (tumores benignos del hígado).

Oftalmológicos: trombosis de la arteria central de la retina, intolerancia a las lentes de contacto.

Sistema nervioso central: cefalea, migraña, mareos, depresión, corea (movimientos anormales), nerviosismo, alteraciones del ánimo, irritabilidad, exacerbación de epilepsia.

LABORATORIOS BETA S.A.

YAMILA BIANCHI DRUSSA
FARMACÉUTICA

CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 16.998 - LIBRO 218 FOLIO 153

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19 145



5. Información adicional

Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

PRESENTACIONES

Envases con 50; 80 y 100 g de gel y 2 jeringas dosificadoras.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

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.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

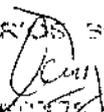
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

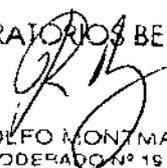
Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 44.287

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

 YAMELI ANONETTI DRUSSA
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 16.525 - LIBRO 216 FOLIO 183

LABORATORIOS BETA S.A.

 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TRIAL
17-β-ESTRADIOL
Gel

ORIGINAL
9 2 9 1
0 5 NOV 2015
Dirección de Evaluación de Medicamentos
A.M.M.A.S.
FOLIO
201

USO EXTERNO
Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: Envase con 50 g de gel y 2 jeringas dosificadoras

FORMULA

Cada 100 g de gel contiene:

17-β-estradiol..... 0,06 g
Alcohol, carbopol 934, trietanolamina y
agua desionizada c.s.p..... 100,00 g

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

MANTENEGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 44.287

NOTA: El mismo proyecto de rótulo para envases con 80 y 100 g de gel y 2 jeringa dosificadora.

F

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**TRIAL
17-β-ESTRADIOL
Gel**

9291

ORIGINAL



USO EXTERNO

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 50 g de gel

FORMULA

Cada 100 g de gel contiene:

17-β-estradiol..... 0,06 g
Alcohol, carbopol 934, trietanolamina y
agua desionizada c.s.p..... 100,00 g

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Condiciones de conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

MANTENEGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 44.287

NOTA: El mismo proyecto de rótulo para envases conteniendo 80 y 100 g de gel.

LABORATORIOS BETA S.A.

GUSTAVO RUBÉN POTES
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat N° 12270 - Libro 134 - Folio 199

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 18.148