



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1825

BUENOS AIRES, 21 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002257-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FEMOSTON CONTI / ESTRADIOL 1mg - DIDROGESTERONA 5mg y FEMOSTON 1/10 / ESTRADIOL 1mg - DIDROGESTERONA 10mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 46.283.

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.

Que a fojas 92 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1830

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FEMOSTON CONTI / ESTRADIOL 1mg – DIDROGESTERONA 5mg y FEMOSTON 1/10 / ESTRADIOL 1mg – DIDROGESTERONA 10mg, aprobada por Certificado N° 46.283 y Disposición N° 2963/97, propiedad de la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 50, 51 a 65 y 66 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2963/97 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 50, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **1825**

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 Nº 46.283 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 Nº 1-0047-0000-002257-10-4

DISPOSICION Nº

js

1825

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1825** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.283 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales, (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FEMOSTON CONTI / ESTRADIOL 1mg - DIDROGESTERONA 5mg y FEMOSTON 1/10 / ESTRADIOL 1mg - DIDROGESTERONA 10mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2963/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010894-96-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6013/03.-	Prospectos de fs. 36 a 50, 51 a 65 y 66 a 80, corresponde desglosar de fs. 36 a 50.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
LABORATORIOS RAFFO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.283 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

21 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002257-10-4

DISPOSICIÓN N°

js

1825

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



FEMOSTON® CONTI
ESTRADIOL 1mg / DIDROGESTERONA 5mg
FEMOSTON® 1/10
ESTRADIOL 1mg / DIDROGESTERONA 10mg
ESTRADIOL 1mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Holandesa

Venta bajo receta

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

Conserve este prospecto, ya que 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.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

FEMOSTON CONTI

Cada comprimido recubierto de color salmón para la administración por vía oral contiene:

Estradiol	1,00 mg
Didrogesteroná	5,00 mg

Excipientes:

Lactosa Monohidrato, Hipromelosa, Almidón de Maíz, Sílice Coloidal Anhidro, Estearato de Magnesio, Macrogol 400, y colorantes: Dióxido de Titanio (E171), Óxido de Hierro Amarillo y Óxido de Hierro Rojo (E172).

FEMOSTON 1/10

Cada comprimido recubierto gris para la administración por vía oral contiene:

Estradiol	1,00 mg
Didrogesteronona	10,00 mg

Excipientes:

Lactosa Monohidrato, Metilhidroxipropilcelulosa, Almidón de Maíz, Estearato de Magnesio y colorantes: Dióxido de Titanio (E171), Óxido de Hierro Negro (E172).

Cada comprimido recubierto blanco contiene:

Estradiol	1,00 mg
-----------	---------

Excipientes:

Lactosa Monohidrato, Metilhidroxipropilcelulosa, Almidón de Maíz, Estearato de Magnesio, y colorantes: Dióxido de Titanio (E171).

laboratorios Raffo S.A.
Buenos Aires, Argentina
Calle 11 de Septiembre 1151
Tel. (011) 4381-1257

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

CÓDIGO ATC: Femostón 1/10:G03F B08
Femostón conti: G03FA14



INDICACIONES:

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS) para los síntomas del déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero intacto. Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con útero intacto y con alto riesgo de sufrir fracturas en el futuro que son intolerantes a otros medicamentos aprobados para prevenir la osteoporosis o en quienes está contraindicado su uso.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Estradiol

El principio activo, el estradiol, es química y biológicamente idéntico al estradiol endógeno humano y, por lo tanto, se clasifica como un estrógeno humano. El estradiol es el principal estrógeno y el más activo de las hormonas ováricas. Los estrógenos endógenos participan en ciertas funciones del útero y de los órganos auxiliares, lo que incluye la proliferación del endometrio y los cambios cíclicos en el cuello uterino y la vagina. Se sabe que los estrógenos desempeñan un papel importante para el metabolismo óseo y lipídico. Además, los estrógenos también afectan al sistema nervioso autónomo y puede tener efectos psicotrópicos positivos indirectos.

Didrogesterona

La didrogesterona es un progestágeno activo por vía oral cuya actividad es comparable a la progesterona administrada por vía parenteral.

En el contexto de la THS, la didrogesterona produce un endometrio secretor maduro en un útero preparado por estrógenos, ofreciendo así protección contra el mayor riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial y/o carcinogénesis, sin producir efectos secundarios androgénicos. Al igual que los estrógenos fomentan el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. La adición de un progestágeno reduce en gran medida ese riesgo inducido por estrógenos de hiperplasia endometrial en mujeres no hysterectomizadas.

Información de los ensayos clínicos

- Alivio de los síntomas del déficit de estrógenos y cuadros hemorrágicos:

Se consiguió un alivio de los síntomas menopáusicos durante las primeras semanas de tratamiento. Se produjeron pérdidas por privación regulares con estradiol-dihidrogesterona 2/10 en un 90 %, aproximadamente, de las mujeres, con una duración media de 5 días. Las pérdidas por privación empezaron normalmente en el día de administración del último comprimido de la fase de progestágenos. Se produjeron pérdidas intermenstruales y/o oligometrorragia en un 10 %, aproximadamente, de las mujeres. Apareció

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Buenos Aires, Argentina
Calle 14 de Mayo 1000
Tel. (011) 4381-2000
C.F. 7.891.201

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES



amenorrea (falta de sangrado u oligometrorragia) en un 5-15 % de las mujeres por cada ciclo durante el primer año de tratamiento.

Con Femoston 1/10, el 75-80 % de las mujeres tuvieron pérdidas regulares por privación. El día del inicio y la duración del sangrado, así como el número de mujeres con hemorragias discontinuas fue el mismo que con estradiol-dihidrogesterona 2/10, pero el número de mujeres que no tuvieron hemorragias por ciclo fue mayor (10-25 % por ciclo).

- Prevención de la osteoporosis:

El déficit de estrógenos en la menopausia se asocia a un aumento en el recambio óseo y una reducción en la masa ósea. El efecto de los estrógenos en la densidad mineral ósea depende de la dosis. La protección parece ser eficaz mientras se continúa con el tratamiento. Después de interrumpir el THS, se pierde la masa ósea a un ritmo parecido al de las mujeres que no han recibido tratamiento. Las pruebas del ensayo WHI y de los ensayos metaanalizados demuestran que el uso actual del THS, solo o en combinación con un progestágeno, administrado predominantemente a mujeres sanas, reduce el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporóticas. El THS también puede prevenir fracturas en mujeres con baja densidad ósea y/o osteoporosis diagnosticada, pero las pruebas son limitadas. Después de dos años de tratamiento con estradiol-dihidrogesterona 2/10, el aumento en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar fue del 6,7 % ± 3,9 % (media ± DE). El porcentaje de mujeres que recibieron Femoston 1/10 cuya DMO se mantuvo o aumentó en la zona lumbar durante el tratamiento fue del 94,5 %. Con Femoston 1/10, el aumento en la DMO en la columna lumbar fue del 5,2 % + 3,8 % (media + DE) y el porcentaje de mujeres que no presentaron cambios ni aumentos en la DMO de la columna lumbar fue del 93,0 %. Femoston también tuvo efectos en la DMO de la cadera. El aumento después de dos años de tratamiento con 1 mg de estradiol fue del 2,7 % ± 4,2 % (media ± DE) en el cuello femoral, del 3,5 % ± 5,0 % (media ± DE) en el trocánter y del 2,7 % ± 6,7 % (media ± DE) en el triángulo de Wards; después de dos años de tratamiento con 2 mg de estradiol, estas cifras fueron, respectivamente, las siguientes: 2,6 % ± 5,0 %; 4,6 % ± 5,0 % y 4,1 % ± 7,4 %. El porcentaje de mujeres cuya DMO se mantuvo o aumentó en 3 zonas de la cadera después del tratamiento con 1 mg de estradiol fue del 67-78 % y del 71-88 % después del tratamiento con 2 mg de estradiol.

Farmacocinética

Estradiol

Después de la administración oral, el estradiol micronizado se absorbe fácilmente y es ampliamente metabolizado. Los principales metabolitos no conjugados y conjugados son la estrona y el sulfato de estrona. Éstos pueden contribuir a la actividad estrogénica, bien directamente o bien después de la conversión a estradiol. El sulfato de estrona puede sufrir circulación enterohepática. En la orina, los compuestos principales son los glucurónidos de la estrona y el estradiol. Los estrógenos se excretan en la leche materna.

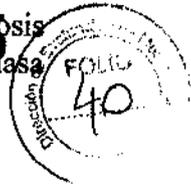
Didrogesterona

Después de la administración oral de la didrogesterona, una media de un 63 % de la dosis se excreta en la orina. La excreción finaliza en un plazo de 72 horas. En los seres humanos, la didrogesterona se metaboliza por completo. El principal metabolito de la didrogesterona es la 20 α -dihidrodidrogesterona (DHD) y está presente en la orina, predominantemente como conjugado de ácido glucurónico. Una característica común a todos los metabolitos

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 MA. EDITH DE BARTRES

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 MA. EDITH DE BARTRES

En el tratamiento hormonal sustitutivo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica es preciso tener en cuenta los efectos esperados en la masa ósea, que dependen de la dosis y la tolerabilidad individual del tratamiento.



Femoston 1/10: se debe tomar un comprimido que contiene 1 mg de estradiol a diario durante 14 días consecutivos por cada ciclo de 28 días y un comprimido que contiene 1 mg de estradiol y 10 mg de didrogestrona a diario durante los 14 días restantes.

Se ha de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento inmediatamente después del ciclo de 28 días. Las pacientes deben tomar un comprimido al día por vía oral de acuerdo con la secuencia indicada en el envase. Se continuará tomando el medicamento sin interrupción.

Tratamiento de los síntomas menopáusicos

En general, el tratamiento debe iniciarse con Femoston 1/10. Dependiendo de la respuesta clínica, se podrá ajustar la dosis posteriormente según las necesidades individuales.

Prevención de la osteoporosis

En el tratamiento hormonal sustitutivo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica es preciso tener en cuenta los efectos esperados en la masa ósea, que dependen de la dosis y la tolerabilidad individual del tratamiento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

En relación con el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, sólo se deberá iniciar un THS para tratar los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos se deben evaluar detenidamente los riesgos y beneficios por lo menos una vez al año y solamente se debe continuar con el THS mientras los beneficios superen a los riesgos.

Exploración médica/seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar el THS, se deben conocer los antecedentes patológicos personales o familiares completos. La exploración física (incluida la exploración pélvica y de las mamas) se deberá basar en ello y en las contraindicaciones y advertencias de empleo. Durante el tratamiento, se recomienda llevar a cabo chequeos periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres de qué cambios en las mamas deben notificar al médico o a un miembro del personal de enfermería. Las investigaciones, incluida la mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo con las prácticas de detección aceptadas, modificándolas en función de las necesidades clínicas de la persona.

Enfermedades que precisan supervisión

Si se padece alguna de las siguientes enfermedades, se ha sufrido previamente, y/o ha empeorado durante el embarazo o un tratamiento hormonal previo, se debe supervisar de cerca a la paciente. Hay que tener en cuenta que estas afecciones podrían recidivar o agravarse durante el tratamiento con Femoston, en particular las siguientes:

- Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis
- Antecedentes o factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Calle de la Industria, 100
08004 Sabadell, España
T. 93 71 11 11
F. 93 71 11 12

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES

sección " Tromboembolia venosa")

- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos; ej.: herencia genética de cáncer de mama de familiares en primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (ej.: adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Jaqueca o dolor de cabeza (grave)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver lo siguiente)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis



Motivos para suspender de inmediato el tratamiento:

Es preciso interrumpir el tratamiento en caso de que se descubran contraindicaciones y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la tensión sanguínea
- Nuevo inicio de dolores de cabeza tipo jaqueca
- Embarazo

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando los estrógenos se administran solos durante períodos prolongados (ver la sección Reacciones adversas). La adición de progestágenos durante al menos 12 días por ciclo en mujeres no hysterectomizadas reduce en gran medida ese riesgo.

Cuadros hemorrágicos

En ocasiones, se pueden producir hemorragias intermenstruales y oligometrorragia durante los primeros meses de tratamiento. Si aparecen después de llevar algún tiempo en tratamiento o continúan tras interrumpir el tratamiento, se debe investigar la causa, para lo cual se podría realizar una biopsia endometrial a fin de excluir la existencia de una neoplasia maligna endometrial.

Cáncer de mama

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI), y en estudios epidemiológicos, lo que incluye el Million Women Study (MWS), se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos, combinaciones de estrógenos-progestágenos o tibolona para el THS durante varios años (ver la sección Reacciones adversas).

Con todos los THS, se hace aparente un riesgo excesivo en un plazo de unos años de uso, que aumenta a medida que se prolonga la administración, pero vuelve al punto de inicio unos años después (cinco como máximo) de terminar el tratamiento.

En el MWS, el riesgo relativo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (EEC) o estradiol (E2) fue mayor cuando se añadieron progestágenos de forma secuencial o continua, independientemente del tipo

Laboratorios Raffo S.A.
Edith de Bartres
M.N. 5341

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES

utilizado. No hubo pruebas de que el riesgo fuera distinto entre las diferentes vías de administración.



En el estudio WHI, el producto combinado de estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona acetato (ECC + MPA) en régimen continuo se asoció a cáncer de mama de tamaño ligeramente mayor y con metástasis más frecuentes en los ganglios linfáticos locales, en comparación con el placebo.

El THS, especialmente el tratamiento combinado de estrógenos-progestágenos, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar negativamente a la detección radiológica del cáncer de mama.

Tromboembolia venosa

El THS está asociado a un mayor riesgo relativo de desarrollo de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En un ensayo aleatorizado controlado, y en estudios epidemiológicos se descubrió que el riesgo de quienes recibían THS era entre dos y tres veces mayor que el de las que no lo usaban.

Se calcula que el número de casos de TEV que aparecerán entre las que no lo usan durante un período de 5 años es de unas 3 por cada 1.000 mujeres de entre 50 y 59 años, y de 8 por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 60 y 69 años. Se calcula que entre las mujeres sanas que reciben THS durante 5 años, el número de casos adicionales de TEV durante un período de 5 años será de 2 a 6 (mejor estimación = 4) por cada 1.000 mujeres de entre 50 y 59 años, y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 60 y 69 años. Es más probable que se produzca tal acontecimiento durante el primer año del THS que más tarde.

- Los factores de riesgo de TEV reconocidos generalmente incluyen los antecedentes personales o familiares, la obesidad grave (índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$) y el lupus eritematoso sistémico (LES). No hay consenso acerca del posible papel que desempeñan las varices en la TEV.
- Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos corren mayor riesgo de sufrir TEV. El THS podría aumentar ese riesgo. Se deben investigar los antecedentes personales o familiares importantes de tromboembolia o aborto espontáneo recurrente para excluir la posibilidad de que haya predisposición trombofílica. Hasta que no se haya llevado a cabo una evaluación exhaustiva de los factores trombofílicos o se haya instaurado un tratamiento anticoagulante, se debe considerar que el THS está contraindicado en esas pacientes. Es preciso considerar detenidamente los riesgos y beneficios del uso del THS en aquellas mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante.
- El riesgo de TEV podría aumentar de forma temporal con una inmovilización prolongada, un traumatismo importante o una intervención de cirugía primaria. Como con todos los pacientes postoperatorios, se debe prestar especial atención a las medidas profilácticas para prevenir la TEV después de la intervención quirúrgica. Cuando es probable que una intervención quirúrgica programada, particularmente la cirugía abdominal u ortopédica en las extremidades inferiores, conlleve una inmovilización prolongada, se debe considerar la posibilidad de interrumpir de forma temporal el THS durante las cuatro a seis semanas anteriores, si es posible. No

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS

se deberá reiniciar el tratamiento hasta que la mujer recupere su ¹⁸²⁵movilidad total.



- Si aparece tromboembolia venosa después de iniciar el tratamiento, se debe dejar de tomar el fármaco. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando sean conscientes de la existencia de un posible síntoma tromboembólico (ej.: hinchazón dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

No existen pruebas derivadas de ensayos aleatorizados controlados de que el uso combinado de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona acetato (MPA) en régimen continuo dé lugar a beneficios cardiovasculares. En dos amplios ensayos clínicos (el WHI y el HERS, es decir, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) se demostró que se daba un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y que no se obtenía ningún beneficio global. Con respecto a otros productos de THS, sólo se dispone de datos limitados derivados de ensayos aleatorizados controlados, en los que se examinaban los efectos en la morbilidad cardiovascular o la mortalidad. Por lo tanto, no es seguro que estos hallazgos sean aplicables también a otros productos de THS.

Ictus

En un amplio ensayo clínico aleatorizado (ensayo WHI) se descubrió, como criterio de valoración secundario, un aumento del riesgo de ictus isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento combinado continuo con estrógenos conjugados y MPA. Se calcula que el número de casos de ictus que se producirá durante un período de 5 años entre las mujeres que no reciben THS es de aproximadamente 3 por cada 1.000 mujeres de 50 a 59 años, y de 11 por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 60 y 69 años. Se calcula que entre las mujeres que usan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales será de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1.000 mujeres de 50 a 59 años, y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre 60 y 69 años. Se desconoce si ese aumento del riesgo es aplicable también a otros productos de THS.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo (durante 5-10 años por lo menos) de productos de THS con estrógenos solamente en mujeres histerectomizadas se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. No es seguro si el uso a largo plazo del THS combinado da lugar a un riesgo diferente al de los productos con estrógenos solamente.

Otras afecciones

- Los estrógenos pueden provocar retención de líquidos y, por lo tanto, se debe observar con cuidado a las pacientes que sufren insuficiencia cardíaca o renal. Se debe observar de cerca a las pacientes con insuficiencia renal terminal, ya que se espera que aumente el nivel de principios activos circulantes de Femoston Conti o Femoston 1/10.
- Es preciso realizar un seguimiento detenido de las mujeres con

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS



hipertrigliceridemia preexistente durante el tratamiento hormonal sustitutivo la terapia de reemplazo con estrógenos, puesto que se han descrito casos raros de aumento importante de los triglicéridos plasmáticos que terminan en pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en pacientes que sufren esta enfermedad.

- Los estrógenos incrementan la globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), lo que conlleva un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medido por el yodo unido a proteínas (PBI), las concentraciones de T4 (por columna o por radioinmunoanálisis) o las de T3 (por radioinmunoanálisis). La captación de resina T3 disminuye, lo que refleja la elevación de TBG. Las concentraciones de T4 libre y de T3 libre no cambian. Otras proteínas fijadoras, es decir, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG) o la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), podrían tener concentraciones séricas elevadas y provocar un aumento de los corticosteroides circulantes y de los esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas biológicamente activas o libres no varían. Podrían aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- No hay pruebas concluyentes que demuestren que se produzca una mejora de la función cognitiva. Existen algunas pruebas derivadas del ensayo WHI del aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a usar EEC y MPA en régimen combinado continuo después de los 65 años. No se sabe si los hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes ni a otros productos de THS.
- No deben tomar este medicamento las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa.

Sólo cuando las indicaciones no se limitan a las mujeres postmenopáusicas:
Este tratamiento de combinación de estrógenos-progestágenos no es anticonceptivo. Se debe avisar a las pacientes en fase perimenopáusica que tomen precauciones con anticonceptivos no hormonales.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones.

- El metabolismo de los estrógenos puede aumentar con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas metabolizantes de fármacos, concretamente las enzimas P450, tales como los anticonvulsivos (ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) y anti-infecciosos (ej.: rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).
- Ritonavir y nelfinavir, aunque se sabe que son inhibidores potentes, exhiben, por el contrario, propiedades de inducción cuando se usan de forma concomitante con hormonas esteroideas.
- Los preparados de fitoterapia que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) podrían inducir el metabolismo de los estrógenos.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES

- Clínicamente, un aumento del metabolismo de los estrógenos y progestágenos podría producir una reducción del efecto y alteraciones en el perfil hemorrágico uterino.



Femoston Conti y Femoston 1/10 se pueden administrar sin ingerir alimentos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Femoston conti 1/5 está contraindicado en el embarazo.

Femoston conti 1/5 está contraindicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Femoston conti 1/5 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Información importante sobre los componentes

Lactosa monohidrato:

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, especialmente la lactosa, póngase en contacto con él/ella antes de tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Al igual que todos los medicamentos, Femoston Conti y Femoston 1/10 pueden tener efectos adversos.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Las frecuencias de las reacciones adversas relacionadas con el estudio se clasifican de acuerdo con lo siguiente: frecuentes (frecuencia del 1-10 %); poco frecuentes (frecuencia <1 %); raras (frecuencia <0,1 %); muy raras (frecuencia <0,01 %), incluyendo notificaciones aisladas.

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización son las siguientes:

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: candidiasis vaginal

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Poco frecuentes: aumento del volumen del leiomioma

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: reacciones de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, cambio en la libido, nerviosismo

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS



Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: jaqueca, dolor de cabeza

Poco frecuentes: mareo

Muy raros: corea

Trastornos oculares

Raros: pronunciamiento de la curvatura corneal, intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos cardíacos

Muy raros: infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: tromboembolia venosa (ver sección "Tromboembolia venosa" para obtener más información)

Muy raros: ictus

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, flatulencia

Muy raros: vómitos

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: enfermedad de la vesícula biliar

Raros: alteraciones de la función hepática, algunas veces con ictericia, astenia o malestar, y dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas, (ej.: erupción, urticaria, prurito)

Muy raros: angioedema, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, cloasma o melasma, que podrían continuar cuando se interrumpe la administración del fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambres en las piernas

Poco frecuentes: dolor de espalda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: dolor en las mamas/mastodinia, hemorragia intermenstrual y oligometrorragia, dolor pélvico

Poco frecuentes: cambios en la erosión cervical, cambios en la secreción cervical, dismenorrea

Raros: aumento del pecho, síndrome parecido al premenstrual

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Muy raros: agravación de la porfiria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia

Poco frecuentes: edema periférico

Exploraciones complementarias

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES

Frecuentes: aumento/disminución del peso



Cáncer de mama

De acuerdo con las pruebas derivadas de un elevado número de estudios epidemiológicos y de un ensayo aleatorizado controlado con placebo, el estudio Women's Health Initiative (WHI), el riesgo global de cáncer de mama aumenta con la prolongación del uso del THS en usuarias actuales o recientes de THS.

Con respecto al THS con *estrógenos solamente*, los cálculos del riesgo relativo (RR) derivados de un reanálisis de los datos originales de 51 estudios epidemiológicos (en los que > 80 % del uso del THS fue con estrógenos solamente) y del estudio epidemiológico Million Women Study (MWS) son parecidos: 1,35 (IC del 95 %: 1,21-1,49) y 1,30 (IC del 95 %: 1,21-1,40), respectivamente.

Con respecto al THS combinado de *estrógenos y progestágenos*, en varios estudios epidemiológicos se ha notificado un mayor riesgo global de cáncer de mama que con los estrógenos solamente. En el MWS se notificó que, en comparación con quienes no lo habían utilizado nunca, el uso de varios tipos de THS combinados de estrógenos y progestágenos se asoció a un mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 2,00, IC del 95 %: 1,88-2,12) que el uso de estrógenos solamente (RR = 1,30, IC del 95 %: 1,21-1,40) o la utilización de tibolona (RR = 1,45, IC del 95 %: 1,25-1,68).

En el ensayo WHI se notificó un riesgo estimado de 1,24 (IC del 95 %: 1,01-1,54) después de 5,6 años de uso del THS combinado de estrógenos y progestágenos (EEC + MPA) en todas las usuarias en comparación con el placebo.

A continuación se presentan los riesgos absolutos calculados a partir de los ensayos MWS y WHI.

En el MWS, a partir de la incidencia media conocida del cáncer de mama en los países desarrollados, se ha calculado que:

- En mujeres que no usan THS, se espera diagnosticar cáncer de mama a unas 32 de cada 1.000 con edades comprendidas entre 50 y 64 años.
- Por cada 1.000 mujeres que usan actualmente o han utilizado recientemente un THS, el número de casos adicionales durante los periodos correspondientes será el siguiente:

En mujeres que reciben terapia de reemplazo con estrógenos solamente:

- entre 0 y 3 (mejor estimación = 1,5) por 5 años de uso
- entre 3 y 7 (mejor estimación = 5) por 10 años de uso.

En mujeres que reciben THS combinado de estrógenos y progestágenos:

- entre 5 y 7 (mejor estimación = 6) por 5 años de uso
- entre 18 y 20 (mejor estimación = 19) por 10 años de uso.

En el ensayo WHI se calculó que después de 5,6 años de seguimiento de mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años, 8 casos *adicionales* de cáncer de mama invasivo se deberían al THS *combinado de estrógenos-progestágenos* (EEC + MPA) por cada 10.000 mujeres-año.

De acuerdo con los cálculos de los datos del estudio, se calcula que:

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES

- 7 2 2 5
 Oficina de Regulación de Medicamentos
 FOLIO 48
 C.N.M.A.
- Por cada 1.000 mujeres del grupo de placebo, se diagnosticarían unos 16 casos de cáncer de mama invasivo en 5 años.
 - Por cada 1.000 mujeres que usaron THS combinado con estrógenos + progestágenos (EEC + MPA), el número de casos *adicionales* estaría entre 0 y 9 (mejor estimación = 4) por 5 años de uso.

La cifra de casos adicionales de cáncer de mama en mujeres que usan THS es bastante similar en las que empiezan el THS independientemente de la edad de inicio del uso (entre 45 y 65 años) (ver la sección Advertencias y precauciones).

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias dependientes de estrógenos tanto benignas como malignas; por ej.: cáncer endometrial, cáncer de ovario
- La tromboembolia venosa, es decir, trombosis venosa pélvica o profunda en las piernas y embolia pulmonar, es más frecuente entre las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo que entre las que no lo usan. Para obtener información adicional, ver las secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones.
- Tromboembolia arterial
- Aumento del tamaño de las neoplasias dependientes de progestágeno (ej.: meningioma) (ver la sección Contraindicaciones).
- Demencia probable (ver la sección Advertencias y precauciones).

Cáncer endometrial

En mujeres que conservan el útero intacto, el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial aumenta con la prolongación del uso de estrógenos sin oposición. De acuerdo con los datos de los estudios epidemiológicos, la mejor estimación del riesgo es que, en mujeres que no usan THS, se espera diagnosticar cáncer endometrial a unas 5 de cada 1.000 de edades comprendidas entre 50 y 65 años.

Dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos, el aumento del riesgo de cáncer endometrial notificado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es de 2 a 12 veces superior si se compara con quienes no los usan. La adición de un progestágeno al tratamiento solamente con estrógenos reduce en gran medida ese riesgo.

SOBREDOSIS:

No se han notificado casos de sobredosis con Femoston Conti y Femoston 1/10.

Tanto el estradiol como la dihidrogesteronona son sustancias con baja toxicidad. Teóricamente, se podrían presentar síntomas como náuseas, vómitos, somnolencia y mareo en casos de sobredosis. No es probable que sea preciso un tratamiento sintomático específico.

La información mencionada anteriormente es aplicable también a las sobredosis en niños.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 MA. EDITH DE BARRÉS

Periodo de validez y condiciones de conservación

3 años a partir de la fabricación.

Conservar en el envase original.



No utilice el medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

Información adicional

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

La información de este prospecto es limitada. Para conseguir información adicional, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

A temperatura inferior a 30° C.

PRESENTACIÓN:

Femoston conti:

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos de color salmón (Estradiol 1mg / Didrogesterona 5mg).

Femoston 1/10

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (14 comprimidos blancos de Estradiol 1mg y 14 comprimidos grises de Estradiol 1mg - Didrogesterona 10mg).

Los blisters están fabricados con PVC/PVDC/Al o PVC/Al.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRÉS

825



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 46.283

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

DOMICILIO: Agustín Alvarez 4147, Villa Martelli, Partido de Vicente Lopez, Provincia de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique Miguel Ciccioli, Farmacéutico.

ELABORADO EN: C.J. Van Houtenlaan 36, Weesp - Holanda (Solvay Pharmaceuticals B.V.)

04042007

**LABORATORIOS RAFFO S.A.
MA. EDITH DE BARTRES**