



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

8119

BUENOS AIRES **05 DIC 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012109-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto ORGESTRIOL / ESTRIOLO, forma farmacéutica y concentración: CREMA VAGINAL, ESTRIOLO 1,00 mg/g, autorizado por el Certificado N° 36.820.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 106 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

(1)
et



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **8 1 1 9**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 99 a 100, 101 a 102 y 103 a 104, desglosando de fojas 99 a 100, y de prospectos de fojas 44 a 61, 62 a 79 y 80 a 97, desglosando de fojas 44 a 61, para la Especialidad Medicinal denominada ORGESTRIOL / ESTRIOL, forma farmacéutica y concentración: CREMA VAGINAL 1,00 mg/g, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.820 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **8 1 1 9**

conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012109-11-7

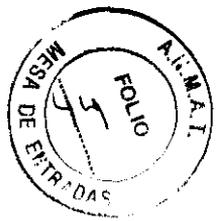
DISPOSICIÓN N°

nc

8 1 1 9

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

3119



PROYECTO DE PROSPECTO

ORGESTRIOL

ESTRIOL

1 mg

Crema vaginal

Industria Brasileira

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada gramo contiene:

Estriol..... 1,00 mg

Excipientes:

Eutanol G 50,0 mg

Palmitato de cetilo..... 15,0 mg

Glicerina.....120 mg

Alcohol cetílico..... 36,70 mg

Alcohol estearílico 88,4 mg

Polisorbato 60 32,4 mg

Estearato de sorbitano 7,6 mg

Ácido láctico 4,0 mg

Clorhidrato de Clorhexidina 100% 0,10 mg

Agua destilada c.s.p. 1,0 g

Hidróxido de sodio 4 N c.s.p. pH 4

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estrogenoterapia.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.

Handwritten marks: a circle and the number 85.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AFGOERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

- Tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.
- Ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrofico dudoso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: estrógenos naturales y semisintéticos. Código ATC: G03CA04.

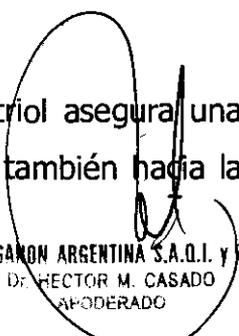
ORGESTRIOL CREMA contiene la hormona femenina natural estriol. A diferencia de otros estrógenos, la acción del estriol es corta debido a que sólo tiene un breve tiempo de retención en los núcleos de las células endometriales. El estriol reemplaza la pérdida de producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos. El estriol es particularmente efectivo en el tratamiento de los síntomas urogenitales. En caso de atrofia del tracto urogenital inferior, el estriol induce la normalización del epitelio urogenital y así ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico de la vagina. Como consecuencia, aumenta la resistencia de las células epiteliales urogenitales a la infección e inflamación reduciendo síntomas vaginales como dispareunia, sequedad, prurito, infecciones vaginales y urinarias, trastornos miccionales e incontinencia urinaria leve.

Información de los estudios clínicos

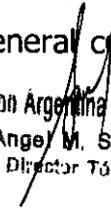
- El alivio de los síntomas menopáusicos se logra durante las primeras semanas de tratamiento.
- Sólo en raras ocasiones se ha informado sangrado vaginal después del tratamiento con Orgestriol.

Farmacocinética

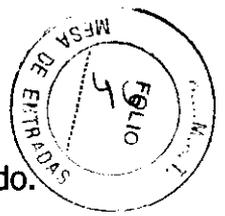
La administración intravaginal de estriol asegura una óptima disponibilidad en el sitio de acción. El estriol se absorbe también hacia la circulación general como lo



ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO



Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



demuestra una elevación aguda de los niveles plasmáticos de estriol no conjugado. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan luego de 1 ó 2 horas de la aplicación. Después de la aplicación vaginal de 0,5 mg de estriol, la $C_{máx}$ es de aproximadamente 100 pg/mL, la $C_{mín}$ es de aproximadamente 25 pg/mL y la $C_{promedio}$ es de aproximadamente 70 pg/mL. Después de 3 semanas de administración diaria de 0,5 mg de estriol por vía vaginal, la $C_{promedio}$ disminuye a 40 pg/mL.

Casi todo el estriol (90%) se une a la albúmina plasmática y a diferencia de otros estrógenos, el estriol apenas se liga a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo del estriol consiste principalmente en la conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática. El estriol, un producto metabólico final, es principalmente excretado por vía urinaria en su forma conjugada. Sólo una pequeña parte ($\pm 2\%$) se excreta por vía fecal, principalmente como estriol no conjugado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Para atrofia del aparato urogenital inferior:

1 aplicación por día durante las primeras semanas (como máximo 4 semanas), seguido de una reducción gradual, basada en el alivio de los síntomas, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 aplicación dos veces por semana).

- Para tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal:

1 aplicación por día en las 2 semanas previas a la cirugía, 1 aplicación 2 veces por semana en las 2 semanas posteriores a la cirugía.

- Como ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso:

1 aplicación día por medio durante la semana anterior a la obtención del próximo frotis.

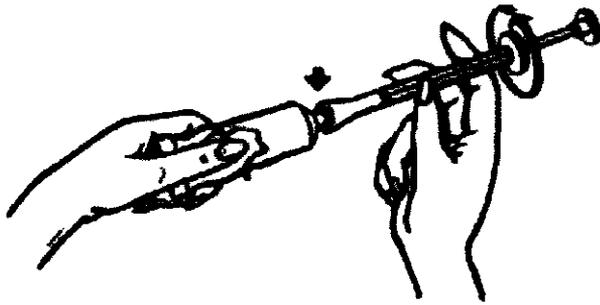
ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AFIDERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramento
Director Técnico

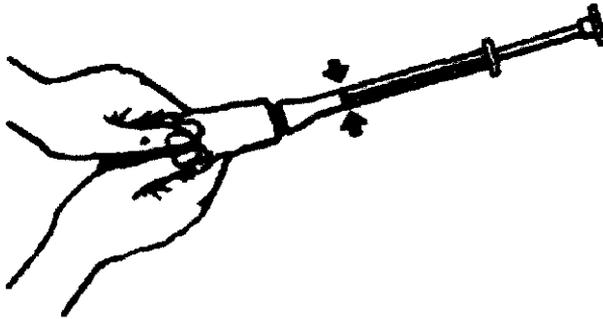
ORGESTRIOL CREMA debe administrarse intravaginalmente por medio de un aplicador antes de acostarse. Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene 0,5 g de Orgestriol Crema que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente

1. Retirar la tapa del tubo, invertirla, y utilizar la punta para abrir el tubo.
2. Enroscar el extremo del aplicador en el tubo.



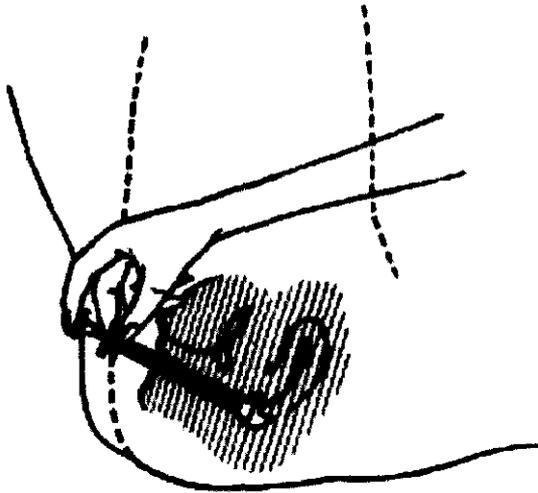
3. Apretar el tubo para llenar el aplicador con la crema hasta que el émbolo se detenga.



4. Desenroscar el aplicador del tubo y volver a tapar el tubo.
5. Para aplicar la crema, recostarse e insertar el extremo del aplicador profundamente en la vagina.
6. Presionar el émbolo con lentitud en todo su recorrido hasta que esté vacío.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



Después del uso, sacar el émbolo del aplicador y lavar ambos con agua jabonosa tibia. No usar detergentes. Enjuagar bien.

NO COLOCAR EL APLICADOR EN AGUA CALIENTE O HIRVIENDO.

La dosis que se omite deberá ser administrada apenas se lo recuerde, a menos que se dé cuenta del olvido el día de la dosis siguiente. En este último caso, deberá saltar la dosis omitida y continuar con el esquema posológico normal. Nunca se deben administrar dos dosis el mismo día.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se deberá utilizar la dosis efectiva mínima durante el período más corto (ver también Advertencias y Precauciones).

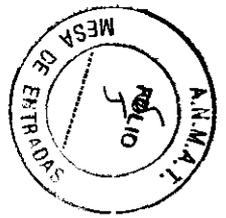
En mujeres que no reciben HRT o en mujeres que cambian de un producto de HRT combinado continuo, el tratamiento con Orgestriol puede ser iniciado cualquier día. Las mujeres que cambian de un régimen cíclico de HRT deberán comenzar el tratamiento con Orgestriol una semana luego de finalizado el ciclo.

CONTRAINDICACIONES

- Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes (por ej., cáncer de endometrio)

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso (trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar)
- Conocimiento de trastornos trombofílicos (por ej., deficiencia de proteína C, proteína S, o de antitrombina, ver Advertencias y Precauciones)
- Enfermedad tromboembólica arterial (por ej., angina, infarto de miocardio) activa o reciente
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras no se normalicen las pruebas de la función hepática
- Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria
- Embarazo y lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

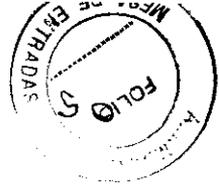
- Para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, sólo se deberá iniciar la HRT para síntomas que afectan adversamente la calidad de vida. En todos los casos, se deberá realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios por lo menos una vez al año y se deberá continuar con la HRT sólo en la medida en que el beneficio sea superior al riesgo.
- La evidencia relacionada a los riesgos asociados con HRT en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel del riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance de los beneficios y de los riesgos para estas mujeres podría ser más favorable que en las mujeres mayores.

Examen / seguimiento médico

- Antes de iniciar o reinstaurar la HRT, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo pélvico y mamario) deberá ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y las

ORGANON ARGENTINA S.A. D.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en la mama deberá informar a su médico o enfermera (ver 'Cáncer de mama' más adelante). Las investigaciones, incluyendo herramientas de imágenes apropiadas, por ej. mamografía, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas del individuo.

Condiciones que requieren supervisión

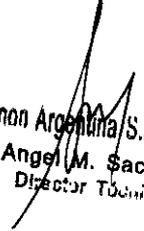
• Si cualquiera de las siguientes condiciones aparece, ha ocurrido anteriormente, y/o se ha agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Orgestriol, en particular:

- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver más adelante)
- Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes, por ej., familiar en primer grado para cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

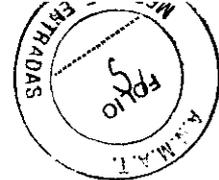
Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:

ST


 ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. y C.
 Dr. HECTOR M. CASADO
 APODERADO


 Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
 Dr. Angel M. Sacramone
 Director Técnico

8119



• El tratamiento deberá ser discontinuado si se descubre una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea tipo migrañosa
- Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

Con el fin de prevenir la estimulación endometrial, la dosis diaria no deberá exceder 1 aplicación (0,5 mg de estriol) ni se deberá utilizar esta dosis máxima durante más de varias semanas. Un estudio epidemiológico ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con bajas dosis de estriol oral, pero no con estriol vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Este riesgo aumentaba con la duración del tratamiento y desaparecía dentro del año posterior a su finalización. El mayor riesgo principalmente involucró tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se deberá investigar el sangrado vaginal durante el uso de la medicación. Se deberá informar a la paciente que se comunique con un médico si experimenta sangrado vaginal.

Cáncer de mama

- La HRT puede aumentar la densidad mamográfica. Esto puede complicar la detección radiológica del cáncer de mama. Los estudios clínicos informaron que la probabilidad de desarrollar mayor densidad mamográfica era más bajo en mujeres tratadas con estriol que en mujeres tratadas con otros estrógenos.
- La evidencia general sugiere un incremento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres en HRT con estrógeno-progestágeno combinados y posiblemente también en HRT sólo con estrógenos, que es dependiente de la duración de la HRT.

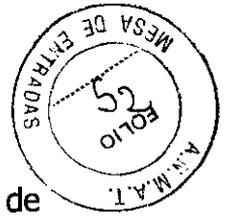
Terapia de estrógeno-progestágeno combinados

Handwritten initials

ORGANON ARGENTINA S.A. S.R.L. Y C.
DR. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. S.R.L. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

8119



- El estudio aleatorizado controlado con placebo, el Estudio Iniciativa de Salud para las Mujeres (WHI, según sus siglas en inglés), y estudios epidemiológicos, son consistentes en el hallazgo del aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizan estrógeno-progestágeno combinados para HRT, que aparece luego de aproximadamente 3 años (ver Efectos Adversos).

Terapia solamente de estrógenos

- El estudio WHI encontró que no hubo aumento en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres histerectomizadas en HRT con estrógenos solamente. Estudios observacionales han reportado en su mayoría un pequeño aumento en el riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado, que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno (ver Efectos Adversos).

El exceso del riesgo se pone de manifiesto durante unos pocos años de uso pero vuelve a la línea de base durante unos pocos (al menos cinco) años luego de suspender el tratamiento.

- Se desconoce si Orgestriol conlleva el mismo riesgo. En un estudio poblacional de casos y controles reciente realizado en 3.345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3.454 controles, se halló que el estriol no estaba asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, a diferencia de otros estrógenos. Sin embargo, aún se desconocen las implicancias clínicas de estos hallazgos. Por lo tanto, es importante que el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama sea discutido con la paciente y considerado frente a los beneficios conocidos de la HRT.

Cáncer de Ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5 – 10 años) de productos de HRT con estrógeno solo han sido asociados con un riesgo levemente mayor de cáncer de ovario (ver Reacciones Adversas). Algunos estudios, incluyendo el estudio Iniciativa de Salud para las Mujeres (WHI), sugieren que el uso a largo plazo de productos combinados de HRTs podría conferir un riesgo similar, o levemente menor (ver Reacciones

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

10



Adversos). Es incierto si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Orgestriol) confiere un riesgo diferente que el de los productos con estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

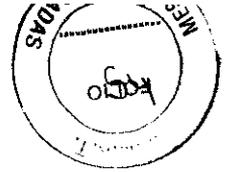
- La HRT está asociada con un riesgo 1.3 – 3 veces mayor de provocar tromboembolismo venoso (TEV), por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La aparición de dicho evento es más probable durante el primer año de la HRT (ver Reacciones Adversas) que con posterioridad. Estos estudios no incluían Orgestriol y, en ausencia de datos, se desconoce si Orgestriol conlleva el mismo riesgo.
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV, y la HRT puede contribuir a este riesgo. La HRT es, por lo tanto, contraindicada en esas pacientes (ver Contraindicaciones).
- Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen, uso de estrógenos, una edad mayor, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (Índice de Masa Corporal $>30 \text{ kg/m}^2$), embarazo/período postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deberán considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV luego de una cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía electiva se recomienda suspender temporalmente la HRT cuatro a seis semanas antes. El tratamiento no deberá ser reiniciado hasta que la mujer haya recuperado la movilidad por completo.

- Si Orgestriol es utilizado para la indicación " Tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal", se debe considerar un tratamiento profiláctico en contra de la trombosis.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se podría llevar a cabo un screening luego de un cuidadoso asesoramiento acerca de sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos son identificados por screening).

ORGANIZACIÓN ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organización Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



identifica un defecto trombofílico que segrega con trombosis en miembros familiares, o si el defecto es "severo" (por ej., deficiencia de antitrombina, proteína S, o proteína C, o una combinación de estos defectos), la HRT es contraindicada.

- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio del uso de HRT.
- Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento con Orgestriol, el fármaco deberá ser discontinuado. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen con sus médicos inmediatamente cuando perciban un síntoma tromboembólico potencial (por ej., edematización dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

No hay evidencia de estudios controlados aleatorizados de protección contra infarto de miocardio en mujeres con o sin AC existente que recibieron HRT con progestágeno-estrógeno combinados o HRT con estrógenos solamente.

Terapia de estrógeno-progestágeno combinados

El riesgo relativo de AC durante el uso de HRT con estrógeno-progestágeno combinados es levemente mayor. Como el riesgo absoluto de la línea basal de AC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extras de CA debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con una edad más avanzada.

Solamente estrógeno

Datos controlados aleatorizados no hallaron un aumento del riesgo de CA en mujeres histerectomizadas en terapia sólo con estrógenos.

Stroke isquémico

Las terapias de estrógeno-progestágeno combinados y de estrógeno solo se asocian con un aumento de hasta 1.5 veces en el riesgo de stroke isquémico. El

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

riesgo relativo no se modifica con la edad o el lapso de tiempo desde transcurrida la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de stroke en mujeres que usan HRT aumentará con la edad (ver Reacciones Adversas).

Otras condiciones

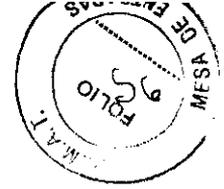
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas, sin otros efectos significativos sobre el sistema endócrino.
- El uso de productos de HRT no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar de forma continua HRT combinada o sólo de estrógenos después de los 65 años de edad.
- Orgestriol crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Esto podría causar reacciones cutáneas locales (por ej., dermatitis de contacto).

INTERACCIONES

No se han informado ejemplos de interacciones entre Orgestriol y otros medicamentos en la práctica clínica. Aunque los datos son limitados, pueden ocurrir interacciones entre Orgestriol y otros productos medicinales. Con el uso de anticonceptivos orales combinados se han descrito las siguientes interacciones, las cuales también pueden ser relevantes para Orgestriol.

El metabolismo de los estrógenos puede ser aumentado por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir enzimas metabolizadoras de drogas, específicamente enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ej., hidantoínas, barbitúricos, carbamazepina), antiinfecciosos (por ej., griseofulvina, rifamicinas, los agentes antirretrovirales nevirapina y efavirenz) y los preparados a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan (Hypericum Perforatum).

8 1 1 3



Por el contrario, el ritonavir y el nelfinavir, si bien son conocidos como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se los utiliza en forma concomitante con hormonas esteroides.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede provocar una disminución de la eficacia de Orgestriol y cambios en el perfil de sangrado uterino.

El estriol posiblemente puede aumentar los efectos farmacológicos de los corticoesteroides, la succinilcolina, las teofilinas y la troleandomicina.

USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

Orgestriol no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el uso de Orgestriol, el tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta el presente relevantes a la exposición fetal inadvertida a estrógenos no indican efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

Orgestriol no está indicado durante la lactancia. El estriol se excreta en la leche materna y puede reducir la producción de leche.

REACCIONES ADVERSAS

A partir de la literatura y del monitoreo de vigilancia de la seguridad, se informaron las siguientes reacciones adversas:

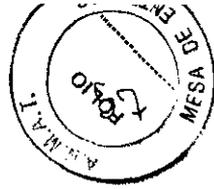
Clase sistema órgano	Reacciones Adversas*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Irritación y prurito en el sitio de aplicación
Trastornos del aparato reproductor y mamaríos	Molestia y dolor en las mamas

*MedDRA versión 9.1

Estas reacciones adversas usualmente son transitorias, pero también pueden ser indicio de una dosis demasiado elevada.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASANO
REPRESENTANTE

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



Se han informado otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno-progestágeno combinados y con estrógeno solo.

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas y malignas, por ej., cáncer de endometrio. Para más información ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones".
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demencia probable luego de los 65 años de edad (ver "Advertencias y Precauciones").

Riesgo de Cáncer de mama

- Se informó un incremento de hasta 2 veces mayor del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres en terapia con estrógeno-progestágeno combinados por más de 5 años.
- Cualquier incremento en el riesgo en usuarias de terapia con estrógeno solo es sustancialmente menor que el observado en usuarias tomando combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo es dependiente de la duración del uso (ver Advertencias y Precauciones).
- Se presentan debajo los resultados del mayor ensayo controlado con placebo, randomizado, (estudio WHI), y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio del Millón de Mujeres – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama en un período de uso superior a 5 años

Rango de edad (años)	Casos adicionales cada 1000 pacientes nunca usuarias de HRT en un período superior a 5 años *	Proporción de Riesgo#	Casos adicionales cada 1000 usuarias de HRT en un período superior a 5 años (IC 95%)
HRT de estrógeno solo			

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina/S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Estrógeno-progestágeno combinados			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)

Proporción de riesgo general. La proporción de riesgo no es constante pero aumentará con un incremento en la duración del uso.

* Tomado de las proporciones de incidencia de la línea basal en países desarrollados.

Estudios WHI en Estados Unidos – riesgo adicional de cáncer de mama en un período de uso superior a 5 años

Rango de edad (años)	Incidencia cada 1000 mujeres en el brazo placebo en un período superior a 5 años	Proporción de Riesgo & IC 95%	Casos adicionales cada 1000 usuarias de HRT en un período superior a 5 años (IC 95%)
GEE de estrógeno solo			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
GEE+MPA estrógeno-progestágeno†			
50-69	14	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

† Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían utilizado HRT antes del estudio, no hubo un riesgo mayor aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: luego de los 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

* Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento en el riesgo de cáncer de mama.

• Cáncer de ovario

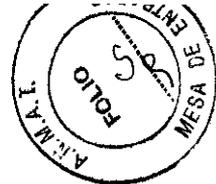
El uso a largo plazo de HRT con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno combinados, ha sido asociado con un riesgo levemente mayor de cáncer de ovario. En el Estudio del Millón de Mujeres, 5 años de HRT resultaron en un caso extra cada 2500 usuarias.

• Riesgo de tromboembolismo venoso

La HRT está asociada con un riesgo relativo 1.3 - 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), por ej., trombosis de venas profundas o embolismo pulmonar. La ocurrencia de estos eventos es más probable en el primer año de la utilización de HT (ver Advertencias y Precauciones). Los resultados de los estudios WHI se presentan debajo:

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HÉCTOR M. CABADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV en un período de uso superior a 5 años

Rango de edad (años)	Incidencia cada 1000 pacientes en el brazo placebo en un período superior a 5 años	Proporción de Riesgos e IC 95%	Casos adicionales cada 1000 usuarias de HRT
Estrógeno solamente, oral*			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progestágeno combinados, oral*			
50 – 59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Estudio en mujeres sin útero.

• Riesgo de arteriopatía coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es levemente mayor en usuarias de estrógeno-progestágeno combinados para HRT, mayores a 60 años de edad (ver Advertencias y Precauciones).

• Riesgo de stroke isquémico

El uso de terapia con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno se asocia con un aumento del riesgo relativo de stroke isquémico de hasta 1.5 veces mayor. El riesgo de stroke hemorrágico no aumenta durante el uso de HRT.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de uso, pero como el riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de stroke en mujeres que usan HRT aumenta con la edad (ver Advertencias y Precauciones).

Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de stroke isquémico* en un período de uso superior a 5 años

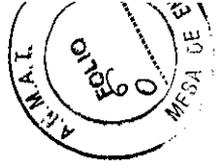
Rango de edad (años)	Incidencia cada 1000 mujeres en el brazo placebo en un período superior a 5 años	Proporción de riesgo e IC 95%	Casos adicionales cada 1000 usuarias de HRT en un período superior a 5 años
50-59	8	1.3 (1.1-1.6)	3 (1-5)

* no se realizó diferenciación entre stroke isquémico y hemorrágico.

SOBREDOSIFICACIÓN

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



18013

La toxicidad aguda del estriol en animales es muy baja. La sobredosis con ORGESTRIOL crema luego de la administración vaginal es improbable. Sin embargo, si grandes cantidades son ingeridas, pueden ocurrir náuseas, vómitos y sangrado por supresión. No se conoce antídoto específico. Si es necesario, se puede instituir un tratamiento sintomático.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA

Hasta donde se sabe, Orgestriol no tiene efecto sobre el alerta y la concentración

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Guardar protegido de la luz entre 8° C y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIÓN

Pomo con 5 g de crema.

Pomo con 15 g de crema.

Pomo con 30 g de crema.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.820

Elaborado en Rua João Alfredo, 353 - San Pablo, Brasil.

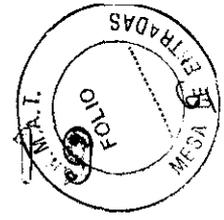
Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.

Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia. de Buenos Aires

ST

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina/S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico



Director Técnico: Dr. Angel M. Sacramone, Farmacéutico

Última Revisión ANMAT:

RA 1740 OS S5 (Ref 5.0)

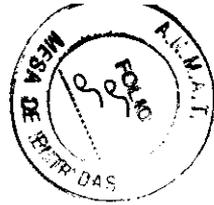
28

9

ORRANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Orpanon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico

8119



PROYECTO DE RÓTULOS

ORGESTRIOL

ESTRIOL

1 mg

Crema vaginal

(con aplicador)

1 pomo conteniendo 15 gramos de crema vaginal*

Industria Brasileira

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada gramo contiene:

Estriol..... 1,00 mg

Excipientes:

Eutanol G 50,0 mg

Palmitato de cetilo..... 15,0 mg

Glicerina.....120 mg

Alcohol cetílico..... 36,70 mg

Alcohol estearílico 88,4 mg

Polisorbato 60 32,4 mg

Estearato de sorbitano 7,6 mg

Ácido láctico 4,0 mg

Clorhidrato de Clorhexidina 100% 0,10 mg

Agua destilada c.s.p. 1,0 g

Hidróxido de sodio 4 N c.s.p. pH 4

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Guardar protegido de la luz entre 8° C y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
DIRECTOR TÉCNICO

8119



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 36.820

Elaborado en Rua João Alfredo, 353 - San Pablo, Brasil.

Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.
Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia. de Buenos Aires
Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone, Farmacéutico

Vto.:

Lote:

* Mismo rótulos para:

- 1 pomo conteniendo 5 gramos de crema vaginal.
- 1 pomo conteniendo 30 gramos de crema vaginal.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Dr. Angel M. Sacramone
Director Técnico