



"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° **8164**

BUENOS AIRES, **05 DIC 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012108-11-3 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 1000 / ESTRIOLO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg, autorizado por el Certificado N° 32.458.

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

Que a fojas 99 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.

81

9



"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° 8164

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 92 a 97 y los proyectos de prospectos de fojas 40 a 90, desglosando de fojas 40 a 56 (prospectos) y de fojas 92 a 93 (rótulos) para la Especialidad Medicinal denominada ORGESTRIOL 1000 / ESTRIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg; propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C., anulando los anteriores.

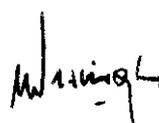
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 32.458, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012108-11-3

DISPOSICIÓN N°

8164

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

91

3164

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ORGESTRIOL 1000**

**ESTRIOL**

**1 mg**

**Comprimidos**

Industria Brasileira

Venta Bajo Receta

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

<b>Estriol</b> .....	<b>1,00 mg</b>
Excipientes:	
Amilopectina.....	1,77 mg
Almidón de papa .....	10,00 mg
Estearato de magnesio .....	0,75 mg
Lactosa csp.....	100,00 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Estrogenoterapia.

**INDICACIONES TERAPEÚTICAS**

- Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para los síntomas de deficiencia estrogénica en mujeres posmenopáusicas.
- Infertilidad debida a hostilidad cervical
- 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**

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

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

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

Orgestriol 1000 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 menopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos. El estriol es particularmente efectivo en el tratamiento de los síntomas urogenitales. En el caso de atrofia del tracto urogenital inferior el estriol induce la normalización del epitelio urogenital y ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico en la vagina. Como resultado de ello, aumenta la resistencia de las células epiteliales urogenitales a la infección y la 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**

Luego de la administración oral, el estriol se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos de estriol no conjugado se alcanzan dentro de la hora posterior a la administración.

Después de la administración oral de 8 mg de estriol, la  $C_{máx}$  es de alrededor de 200 ng/mL, la  $C_{mín}$  es de alrededor de 20 ng/mL y la  $C_{promedio}$  es de alrededor de 40 ng/mL.

Casi todo (90%) el estriol se une a la albúmina en el plasma y a diferencia de otros estrógenos, muy poco estriol se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales. El metabolismo del estriol consiste principalmente en conjugación y

desconjugación durante la circulación enterohepática. Como el estriol es un producto final metabólico, se excreta principalmente a través de la orina en la forma conjugada. Sólo una pequeña parte ( $\pm 2\%$ ) se excreta en las heces, principalmente como estriol no conjugado.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

- Para el tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica:

4-8 mg por día durante las primeras semanas (como máximo 4 semanas), seguida por una reducción gradual. Se deberá utilizar la dosis mínima efectiva. En el caso de tratamiento a largo plazo en mujeres con útero intacto se recomienda monitoreo del endometrio o, alternativamente, el uso concomitante de un progestágeno (ver también Advertencias y precauciones).

- Para infertilidad debida a hostilidad cervical:

Por lo general 1 - 2 mg por día los días 6 - 15 del ciclo menstrual. Sin embargo, en algunas pacientes las dosis de sólo 1 mg por día son suficientes, mientras que otras pueden necesitar hasta 8 mg por día. Por lo tanto, la dosis deberá ser aumentada cada mes hasta lograr un efecto óptimo sobre el moco cervical.

- Como tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal:

4 - 8 mg por día durante las 2 semanas previas a la cirugía; 1 - 2 mg por día durante las 2 semanas posteriores a la cirugía.

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

2 - 4 mg por día durante 7 días antes de la obtención del próximo frotis.

La dosis que se omite deberá ser administrada tan pronto se lo recuerde, a menos que hayan transcurrido más de 12 horas. En este último caso, deberá saltar la dosis omitida y administrar la próxima dosis a la hora normal.

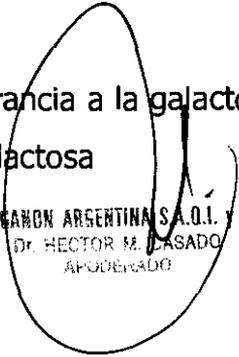
Los comprimidos deberán ser ingeridos con algo de agua u otra bebida, preferentemente a la misma hora todos los días. Es importante que la dosis diaria total se ingiera en una sola toma (ver Advertencias y Precauciones).

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 1000 puede ser iniciado cualquier día. Las mujeres que cambian de un régimen cíclico de HRT deberán comenzar el tratamiento con Orgestriol 1000 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)
- 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
- Problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa; deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa



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

## 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 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

ORGESTRIOL ARGENTINA S.A.Q.I. y C.  
Dr. HECTOR M. CASARIC  
APODERADO

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

- 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:

- 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

- Los estudios clínicos demostraron que el uso de dosis diarias divididas y el uso a largo plazo de dosis altas de estriol (más de 8 mg diarios) puede producir estimulación del endometrio. Además, un estudio epidemiológico ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de estriol oral puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentaba con la duración del tratamiento y desaparecía dentro del año posterior a la interrupción del mismo. El aumento del riesgo principalmente incluyó tumores menos invasivos y altamente

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

diferenciados. En mujeres con útero intacto, se deberán tomar las siguientes precauciones:

- La dosis diaria total deberá ingerirse en una sola toma.
- Se deberá indicar a la paciente que se comunique con el médico si se produce sangrado vaginal. Siempre se deberá investigar el sangrado vaginal durante el uso de la medicación.
- Durante el tratamiento a largo plazo se deberá hacer un control endometrial por lo menos en forma anual. Alternativamente, se deberá agregar un progestágeno, por lo menos durante 12 - 14 días de cada mes calendario.

Se deberá considerar el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el tratamiento con estrógeno-progestágeno combinados cuando se tome la decisión de realizar un control endometrial o agregar un progestágeno. No existen indicios de que el tratamiento con estriol oral solo aumente el riesgo de cáncer de mama.

### 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*

- 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).

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

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

### *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 ha sido asociado 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 Adversas). 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

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

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

- 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 que con posterioridad (ver Reacciones Adversas). 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 esos 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). Si se identifica un defecto trombofílico que segrega con trombosis en miembros



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

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 extra 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*

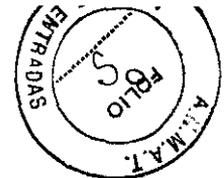
Datos controlados aleatorizados no hallaron un aumento del riesgo de CA en mujeres histerectomizadas en terapia sólo con estrógenos.

### 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 riesgo relativo no se modifica con la edad o el lapso de tiempo desde transcurrida.

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



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

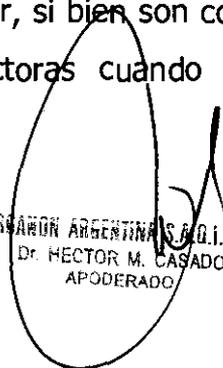
- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas, sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- El uso de productos de HRT 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 solo de estrógenos después de los 65 años de edad.

**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).

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.

  
 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



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 puede posiblemente 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 del aparato reproductor y mamarios	Molestia y dolor en las mamas Manchado posmenopáusico Secreción cervical
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos metabólicos y nutricionales	Retención de líquidos

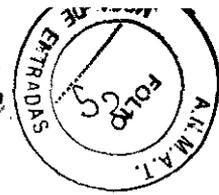
\*MedDRA versión 9.1.

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

Handwritten marks on the left side of the page.

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



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 en 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).

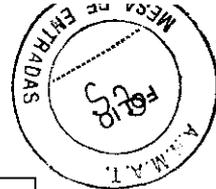
**Estudio del Millón de Mujeres – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama en un período superior a 5 años**

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%)

Handwritten mark on the left margin.

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)
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 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%)
<b>CEE de estrógeno solo</b>			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
<b>CEE+MPA estrógeno-progestágeno†</b>			
50-79	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:

Handwritten mark.

Handwritten mark.

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

## 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
<b>Estrógeno solo</b>			
50 – 59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
<b>Estrógeno-progestágeno combinados</b>			
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 aumentará con la edad (ver Advertencias y Precauciones).

## Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de stroke isquémico\* a lo largo de 5 años de uso

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)

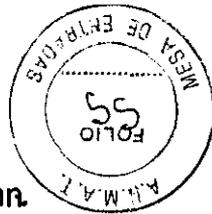
\* no se realizó diferenciación entre stroke isquémico y hemorrágico.

### **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

3104



La toxicidad aguda del estriol en animales es muy baja. Por lo tanto, no se esperan síntomas tóxicos si se ingieren simultáneamente varios comprimidos. En los casos de sobredosis aguda se pueden desarrollar náuseas, vómitos y hemorragia por supresión. No se conoce antídoto específico. De ser necesario, se deberá administrar 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**

Conservar entre 2° C y 25° C al abrigo de la luz.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 1, 10, 20, 30 y 500 comprimidos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 32.458

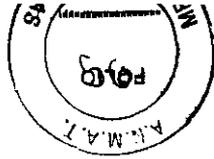
Elaborado en Rua João Alfredo, 353 - San Pablo, Brasil.

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

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

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



8164

Director Técnico: Dr. Angel M. Sacramone, Farmacéutico

Última Revisión ANMAT: .....

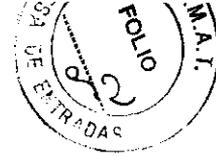
RA 1720 OS S5 (Ref 5.0)

8

9

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



8164

**PROYECTO DE RÓTULOS**

**ORGESTRIOL 1000**

**ESTRIOL**

**1 mg**

**30 Comprimidos\***

Industria Brasileira

Venta Bajo Receta

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

**Estriol .....1,00 mg**

Excipientes:

Amilopectina.....1,77 mg

Almidón de papa .....10,00 mg

Estearato de magnesio .....0,75 mg

Lactosa csp..... 100,00 mg

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre 2º C y 25º C al abrigo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 32.458

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

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

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

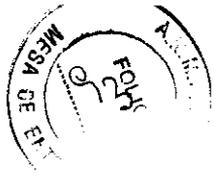
Laboratorio: Ezpeleta 1277 (1640), Martínez, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone, Farmacéutico

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

Handwritten marks and signatures at the bottom left.

8164



Vto.:

Lote:

\* Mismo rótulo para las presentaciones de 1, 10, 20 y 500 comprimidos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario.

01  
9

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

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