



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12269-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012037-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012037-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: PREMARIN CD - PREMARIN / ESTRÓGENOS CONJUGADOS, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS - CREMA VAGINAL, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg, autorizado por el Certificado N° 48.275.

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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-

24003886 (PREMARIN) y IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT (PREMARIN CD); para la Especialidad Medicinal denominada: PREMARIN CD - PREMARIN / ESTRÓGENOS CONJUGADOS, forma farmacéutica y concentración: GRAGEAS – CREMA VAGINAL, ESTRÓGENOS CONJUGADOS 0,625 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.275 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012037-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.01 10:03:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 10:03:53 -03'00'

ORIGINAL



Premarin
Estrógenos conjugados
VENTA BAJO RECETA
Crema vaginal

INDUSTRIA CANADIENSE

FORMULA

Cada gramo de crema vaginal contiene: Estrógenos conjugados 0,625 mg. Aceite mineral 144,342 mg, monoestearato de glicerilo 67,36 mg, monoestearato de propilenglicol 67,36 mg, cera de ésteres cetílicos 28,868 mg, glicerina 28,868 mg, alcohol cetílico 19,246 mg, cera blanca 19,246 mg, estearato de metilo 9,623 mg, laurilsulfato de sodio 2,406 mg, alcohol feniletílico 9,623 mg, agua c.s.p. 1 g.

ACCION TERAPEUTICA

Preparación con estrógenos conjugados destinada al uso tópico intravaginal.

INDICACIONES

Premarin crema vaginal está indicado en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal asociada a la menopausia.

Tratamiento de la dispareunia moderada a severa, un síntoma de atrofia vulvar y vaginal, a causa de la menopausia.

ACCION FARMACOLOGICA

Los estrógenos en general actúan mediante la unión a los receptores nucleares en los tejidos que responden a los estrógenos. Hasta la fecha se han identificado dos receptores estrogénicos, los cuales varían en proporción de tejido a tejido. Los estrógenos circulantes modulan la secreción hipofisaria de las gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) a través de un mecanismo de retroinhibición. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas gonadotropinas observados en las mujeres posmenopáusicas.

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

Efectos sobre los síntomas vasomotores

En el primer año del estudio *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen* (HOPE) se distribuyó al azar un total de 2805 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 53,3±4,9 años) a uno de ocho grupos de tratamiento para recibir placebo o estrógenos conjugados, con o sin acetato de medroxiprogesterona (AMP). La eficacia en los síntomas vasomotores se evaluó durante las primeras 12 semanas de tratamiento en un subgrupo de mujeres sintomáticas (n=241) que tenían por lo menos 7 sofocos moderados a severos diarios o mínimo 50 sofocos moderados a severos durante la semana anterior a la asignación aleatoria. El alivio de la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores moderados a severos con estrógenos conjugados (EC) (grageas de 0,3 mg, 0,45 mg y 0,625 mg), demostró ser estadísticamente mejor que el placebo en las semanas 4 y 12. La Tabla 1 presenta la cantidad media ajustada de sofocos en los grupos de tratamiento con 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg de EC y con placebo durante el período inicial de 12 semanas.

Tabla 1: Tabulación resumida de la cantidad de sofocos por día – Valores medios y comparación entre los grupos de tratamiento activo y el grupo de placebo: Pacientes con por lo menos 7 sofocos moderados a severos por día o mínimo 50 por semana en la visita basal (última observación).

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

IF-2017-2410-885-APN-DERM#ANMAT
Pfizer S.R.L.
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Tratamiento (N° de pacientes) Período (semana)	N° de sofocos/Día			Valores de p vs. Placebo ^a
	Basal Media \pm DS	Observados Media \pm DS	Variación media \pm DS	
EC 0,625 mg				
4 (n=27)	12,29 \pm 3,89	1,95 \pm 2,77	-10,34 \pm 0,90	< 0,001
12 (n=26)	12,03 \pm 3,73	0,45 \pm 0,95	-11,58 \pm 0,88	< 0,001
EC 0,45 mg				
4 (n=32)	12,25 \pm 5,04	5,04 \pm 5,31	-7,21 \pm 0,83	< 0,001
12 (n=30)	12,49 \pm 5,11	2,33 \pm 3,39	-10,16 \pm 0,82	< 0,001
EC 0,3 mg				
4 (n=30)	13,77 \pm 4,78	4,65 \pm 3,71	-9,12 \pm 0,85	< 0,001
12 (n=29)	13,83 \pm 4,86	2,20 \pm 2,73	-11,63 \pm 0,83	< 0,001
Placebo				
4 (n=28)	11,69 \pm 3,87	7,89 \pm 5,28	-3,80 \pm 0,88	-
12 (n=25)	11,61 \pm 3,79	5,27 \pm 4,97	-6,34 \pm 0,89	-

a- Desvíos estándar asumidos en base de varianzas iguales

Efectos sobre la atrofia vulvovaginal

Los resultados de los índices de maduración vaginal en los ciclos 6 y 13 demostraron que las diferencias con el placebo en todos los grupos de tratamiento fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Efectos sobre la vaginitis atrófica

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración para comparar la seguridad y eficacia de dos regímenes de Premarin crema vaginal (PCV) de 0,5 g (0,3 mg de EC) administrados dos veces por semana y 0,5 g (0,3 mg de EC) administrados cíclicamente durante 21 días y 7 días sin medicación con PCV versus regímenes similares de placebo en el tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvovaginal debido a menopausia. La fase inicial doble ciega y controlada con placebo de 12 semanas fue seguida de una fase abierta para evaluar la seguridad endometrial durante 52 semanas. El estudio distribuyó al azar a 423 mujeres posmenopáusicas sanas entre 44 y 77 años de edad (promedio de 57,8 años), quienes en la visita basal presentaban ≤ 5 por ciento de células superficiales en el frotis vaginal, un pH vaginal $\geq 5,0$ e identificaron un síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal moderada a severa. La mayoría (92,2%) de las mujeres eran caucásicas (n=390); 7,8% eran de otras razas (n=33). Todas las mujeres fueron evaluadas para detectar mejoría en la variación media desde la visita basal hasta la semana 12 en las variables de eficacia co-primaria: síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a severo identificado en la visita basal por cada mujer como el más molesto para ella); porcentaje de células superficiales vaginales y porcentaje de células parabasales vaginales; y pH vaginal.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1


 PEIZER S.R.L.
 IF-2017-2400-888-APN-DERM#ANMAT
 Verónica Paola Smerio
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal



En la fase doble ciega de 12 semanas, se observó una variación media estadísticamente significativa entre el basal y la semana 12 en el síntoma de dispareunia con ambos regímenes (0,5 g dos veces por semana y 0,5 g diarios durante 21 días y 7 días sin medicación) con Premarin crema vaginal (PCV) en comparación con el placebo semejante; ver Tabla 2. También se demostró un aumento estadísticamente significativo en cada régimen con Premarin crema vaginal (PCV) en comparación con el placebo en el porcentaje de células superficiales en la semana 12 (28% y 26%, respectivamente, en comparación con el 3% y 1% en los grupos de placebo semejante), una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales (-61% y -58%, respectivamente, en comparación con -21% y -7% en los grupos de placebo) y una reducción media estadísticamente significativa entre la evaluación basal y la semana 12 en el pH vaginal (-1,62 y -1,57, respectivamente, versus -0,36 y -0,26 en los grupos de placebo). En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PCV y el placebo.

Se evaluó la seguridad endometrial en la semana 52 mediante biopsia endometrial en todas las mujeres asignadas al azar. En las 155 mujeres (83 en el régimen de 21/7, 72 en el régimen de dos veces por semana) que completaron el período de 52 semanas con seguimiento completo y biopsias endometriales evaluables, no hubo informes de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial.

Tabla 2: Variación media en la severidad de la dispareunia en comparación con el placebo.

Población de análisis por intención de tratar modificado del puntaje para el síntoma más molesto de dispareunia, última observación disponible.

Dispareunia*	PCV 0,5 g 2v/sem ^a		Placebo 0,5 g 2v/sem ^a		PCV 0,5 g 21/7 ^b		Placebo 0,5 g 21/7 ^b	
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)
Semana 12 Variación desde basal	52	-1,55 (0,92)	21	-0,62 (1,23)	50	-1,48 (1,17)	18	-0,40 (1,01)
Valor de p vs. placebo	< 0,001 ^c		--		< 0,001 ^d		--	

^a PCV 2v/sem = aplicación de PCV dos veces por semana

^b PCV 21/7 = aplicación de PCV durante 21 días y 7 días sin tratamiento.

^c Comparación de PCV 2v/sem con placebo 2v/sem

^d Comparación de PCV 21/7 con placebo 21/7

* Escala de Evaluación de Síntomas: 0 (ausencia), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo)

Efectos sobre la densidad mineral ósea

Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen - HOPE)

El estudio HOPE fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa/placebo en mujeres posmenopáusicas sanas con útero. Las mujeres (edad promedio 53,3±4,9 años) con menopausia promedio de 2,3±0,9 años tomaban un comprimido de 600 mg de calcio elemental (Caltrate) por día. No se permitieron suplementos de vitamina D. Las mujeres recibieron 0,625 mg, 0,45 mg, 0,3 mg de EC o placebo. La prevención de la pérdida ósea se evaluó por densitometría ósea, principalmente de columna lumbar anteroposterior (L₂ a L₄). En forma secundaria, también se analizaron las mediciones de la densidad mineral ósea

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017/24003896 SA-DN-**DERM#ANMAT**
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

(DMO) de todo el organismo, cuello femoral y trocánter. Como marcadores de recambio óseo se empleó osteocalcina sérica, calcio urinario y N-telopéptido en los ciclos 6, 13, 19 y 26.

Población por intención de tratar

Los grupos de tratamiento activo demostraron diferencias significativas con el placebo en cada una de las cuatro determinaciones de la DMO en los ciclos 6, 13, 19 y 26. La Tabla 3 presenta las variaciones porcentuales desde la medición basal hasta la evaluación final.

Tabla 3: Variación porcentual en la densidad mineral ósea: Comparación entre los grupos activos y de placebo en la población por intención de tratar, última observación disponible.

Región evaluada Grupo de tratamiento ^a	Nº de mujeres	Basal (g/cm ²) Media ± DS	Variación desde basal (%) Media ajustada ± ES	Valor de <i>p</i> vs. placebo
DMO L ₂ - L ₄				
0,625	83	1,17 ± 0,15	2,32 ± 0,35	< 0,001
0,45	91	1,13 ± 0,15	2,08 ± 0,34	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,15	1,24 ± 0,34	< 0,001
Placebo	85	1,14 ± 0,14	-2,46 ± 0,35	
DMO organismo total				
0,625	84	1,15 ± 0,08	0,66 ± 0,17	< 0,001
0,45	91	1,14 ± 0,08	0,71 ± 0,16	< 0,001
0,3	87	1,14 ± 0,07	0,37 ± 0,16	< 0,001
Placebo	85	1,13 ± 0,08	-1,52 ± 0,16	
DMO cuello femoral				
0,625	84	0,91 ± 0,14	1,74 ± 0,43	< 0,001
0,45	91	0,89 ± 0,13	1,95 ± 0,41	< 0,001
0,3	87	0,86 ± 0,11	0,57 ± 0,42	< 0,001
Placebo	85	0,88 ± 0,14	-1,81 ± 0,43	
DMO trocánter femoral				
0,625	84	0,78 ± 0,13	3,78 ± 0,57	< 0,001
0,45	91	0,76 ± 0,12	3,46 ± 0,54	0,0013
0,3	87	0,75 ± 0,10	3,19 ± 0,55	0,005
Placebo	85	0,75 ± 0,12	0,93 ± 0,56	

a- Identificado por dosis (mg) de EC o placebo.

DMO = Densidad mineral ósea; L2 a L4 = espina lumbar anteroposterior

DS: Desvío estándar; ES = Error estándar

Los marcadores de recambio óseo osteocalcina sérica y N-telopéptido urinario disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) en todos los grupos de tratamiento activo en los ciclos 6, 13, 19 y 26 en comparación con el grupo de placebo. Se observaron mayores reducciones medias desde la medición basal con los grupos activos que con el placebo. Las diferencias significativas con el placebo se observaron con menor frecuencia en el calcio urinario.

Estudios de Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative - WHI)

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) incorporó aproximadamente 27.000 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M

PRIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simoni
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-24003896-APN-DERM#ANMAT

estrogénica (TE) a largo plazo (sólo EC, 0,625 mg por día, y EC combinados con AMP, 0,625 mg / 2,5 mg por día) en comparación con el placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El criterio de valoración primario fue la incidencia de la cardiopatía coronaria (CC) [definida como infarto de miocardio (IM) no letal, IM silencioso y muerte por CC], y el cáncer de mama invasivo se consideró el resultado adverso primario. Un "índice global" incluyó la primera aparición de CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar (EP), cáncer de endometrio (únicamente en el subestudio de EC más MPA), cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas. Estos subestudios no evalúan los efectos de tratamiento de reemplazo hormonal en los síntomas menopáusicos.

Subestudio WHI con estrógenos como monoterapia

El subestudio con estrógenos solos fue suspendido en forma prematura debido a que se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y se consideró que no se obtendría mayor información de los riesgos y beneficios de los estrógenos solos en las variables principales predeterminadas. No se registraron efectos globales sobre los eventos de enfermedad coronaria (definidos como IM no fatal, IM silente o muerte, debidos a enfermedad coronaria) ni incidencia de cáncer de mama en las mujeres que recibieron estrógenos solos en comparación con el grupo de placebo.

Los resultados de este subestudio con estrógenos solos, que incluyó a 10.739 mujeres (edad promedio de 63 años, rango 50 a 79; 75,3% caucásicas, 15,1% de raza negra, 6,1% hispanoamericanas, 3,6% otras razas) después de un período promedio de seguimiento de 6,8 años se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de WHI con estrógenos solos.

Evento	Riesgo relativo EC vs. placebo (ICn del 95% ^b)	EC n=5.310	Placebo n=5.429
		Riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año	
Eventos coronarios ^c	0,95 (0,78 - 1,16)	54	57
Infarto de miocardio no fatal ^f	0,91 (0,73 - 1,14)	40	43
Muerte por enfermedad Coronaria ^c	1,01 (0,71 - 1,43)	16	16
Accidente cerebrovascular ^c	1,33 (1,05 - 1,68)	45	33
Isquémico ^c	1,55 (1,19 - 2,01)	38	25
Trombosis venosa profunda ^{c,d}	1,47 (1,06 - 2,06)	23	15
Embolia pulmonar ^c	1,37 (0,90 - 2,07)	14	10
Cáncer de mama invasivo ^c	0,80 (0,62 - 1,04)	28	34
Cáncer colorrectal ^e	1,08 (0,75 - 1,55)	17	16
Fractura de cadera ^c	0,65 (0,45 - 0,94)	12	19
Fracturas vertebrales ^{c,d}	0,64 (0,44 - 0,93)	11	18
Fracturas de antebrazo / muñecas ^{c,d}	0,58 (0,47 - 0,72)	35	59
Fracturas totales ^{c,d}	0,71 (0,64 - 0,80)	144	197
Muerte debida a otras causas ^{e,f}	1,08 (0,88 - 1,32)	53	50

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1


 PFIZER S.R.L.
 IF-2017-24003886-AR-ANMAT
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL



Mortalidad global ^{c,d}	1,04 (0,88 - 1,22)	79	75
Índice global ^e	1,02 (0,92 - 1,13)	206	201

^a Adaptado de numerosas publicaciones de WHI. Las publicaciones de WHI se pueden ver en [www.nhlbi.nih.gov / whi](http://www.nhlbi.nih.gov/whi)

^b Intervalos de confianza nominales no ajustados para observaciones múltiples y comparaciones múltiples.

^c Los resultados se basan en datos establecidos en forma central para un seguimiento promedio de 7,1 años.

^d No incluido en el índice global.

^e Los resultados se basan en un seguimiento promedio de 6,8 años.

^f Todas las muertes, salvo por cáncer de mama o colorrectal, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o enfermedad coronaria diagnosticada o probable.

^g Un subgrupo de eventos se combinaron en un "índice global", definido como la primera aparición de enfermedad coronaria, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera, o muerte debido a otras causas.

Con respecto a los resultados incluidos en el "índice global" de la WHI que obtuvo significación estadística, el riesgo excedente absoluto cada 10.000 mujeres por año en el grupo tratado con EC como monoterapia fue de 12 accidentes cerebrovasculares más mientras que la reducción del riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año fue de 7 fracturas de cadera menos.

El riesgo excedente absoluto de eventos incluidos en el "índice global" fue de 5 eventos no significativos cada 10.000 mujeres por año. No hubo diferencias entre los grupos en términos de mortalidad por todas las causas.

Después de un seguimiento promedio de 7,1 años, los resultados adjudicados en forma centralizada respecto de eventos de accidentes cerebrovasculares del subestudio de estrógenos como monoterapia no registraron ninguna diferencia significativa en la distribución según subtipos o gravedad de los accidentes cerebrovasculares, incluidos los accidentes cerebrovasculares letales, en mujeres que recibieron EC como monoterapia en comparación con placebo.

Los estrógenos como monoterapia aumentaron el riesgo de experimentar accidentes cerebrovasculares isquémicos, y este riesgo excedente existió en todos los subgrupos de mujeres examinadas.

La fecha de inicio del tratamiento estrogénico desde el comienzo de la menopausia puede alterar el perfil de riesgo-beneficio global. El subestudio WHI con estrógenos solos estratificado por edad demostró una tendencia no significativa de riesgo reducido para enfermedad coronaria y mortalidad total en comparación con el placebo en mujeres que iniciaron el tratamiento hormonal más cerca de la menopausia que en aquellas que iniciaron el tratamiento más alejado de la menopausia.

Subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI se interrumpió en forma anticipada. De conformidad con la norma de interrupción predefinida, después de un seguimiento promedio de 5,6 años de tratamiento, el aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo y eventos cardiovasculares superó los beneficios especificados que se incluyeron en el "índice global". El riesgo excedente absoluto de eventos incluidos en el "índice global" fue de 19 cada 10.000 mujeres por año.

Con respecto a los resultados incluidos en el "índice global" de la WHI que alcanzaron una significación estadística después de 5,6 años de seguimiento, los riesgos excedentes absolutos cada 10.000 mujeres por año en el grupo tratado con EC más AMP fueron de 7 eventos CC más, 8 accidentes cerebrovasculares más, 10 EP más y 8 cánceres de mama invasivos más, mientras que las reducciones del riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año fueron de 6 cánceres colorrectales menos y 5 fracturas de cadera menos.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2403886-ADM-
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



Los resultados del subestudio de EC más AMP, que incluyó a 16.608 mujeres (edad promedio de 63 años, rango de 50 a 79; 83,9% blancas, 6,8% afroamericanas, 5,5% hispanas, 3,9% de otro origen étnico), se presentan en la Tabla 5. Estos resultados reflejan datos adjudicados en forma centralizada después de un seguimiento promedio de 5,6 años.

Tabla 5: Riesgo relativo y absoluto observado en el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI en un promedio de 5,6 años.

Evento	Riesgo relativo EC en comp. con Placebo (nIC ^c del 95%)	Placebo n=8506	EC n=8102
		Riesgo absoluto cada 10.000 mujeres por año	
Eventos de CC	1,23 (0,99-1,53)	41	34
<i>IM no letal</i>	1,28 (1,00-1,63)	31	25
<i>Muerte por CC</i>	1,10 (0,70-1,75)	8	8
Accidente cerebrovascular	1,31 (1,03-1,68)	33	25
<i>Isquémico</i>	1,44 (1,09-1,90)	26	18
Trombosis venosa profunda ^d	1,95 (1,43-2,67)	26	13
Embolia pulmonar	2,13 (1,45-3,11)	18	8
Cáncer de mama invasivo ^e	1,24 (1,01-1,54)	41	33
Cáncer colorrectal	0,61 (0,42-0,87)	10	16
Cáncer de endometrio ^d	0,81 (0,48-1,36)	6	7
Cáncer de cuello uterino ^d	1,44 (0,47-4,42)	2	1
Fractura de cadera	0,67 (0,47-0,96)	11	16
Fracturas vertebrales ^d	0,65 (0,46-0,92)	11	17
Fracturas del antebrazo / de la muñeca ^d	0,71 (0,59-0,85)	44	62
Fracturas totales ^d	0,76 (0,69-0,83)	152	199
Mortalidad general ^f	1,00 (0,83-1,19)	52	52
Índice global ^g	1,13 (1,02-1,25)	184	165

a- Adaptado de numerosas publicaciones de la WHI. Las publicaciones de la WHI pueden encontrarse en www.nhlbi.nih.gov/whi.

b- Los resultados se basan en los datos adjudicados en forma centralizada.

c- Los intervalos de confianza nominales sin ajustar según múltiples perspectivas y múltiples comparaciones.

d- No se incluyó en el "índice global".

e- Incluye cáncer de mama metastásico y no metastásico, con la excepción del cáncer *in situ*.

f- Todas las muertes, salvo a causa de cáncer de mama o colorrectal, CC definida o probable, EP o trastorno cerebrovascular.

g- Se combinó un subconjunto de los eventos en un "índice global", definido como la primera aparición de eventos de CC, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, fractura de cadera o muerte por otras causas.

El momento del inicio del tratamiento con estrógenos más progestágenos en relación con el comienzo de la menopausia puede afectar el perfil de riesgo-beneficio general. El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI estratificado según la edad presentó una tendencia no significativa en mujeres de 50 a 59 años, hacia una reducción del riesgo de mortalidad general.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


 PPIZER S.R.L.
 IF-2017-24003896-ANM-
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

**Estudio Memoria de la Iniciativa para la salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study)**

En el Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative Memory Study* - WHIMS) con estrógenos solos, un subestudio de WHI, se distribuyó en forma aleatoria a una población de 2947 mujeres histerectomizadas entre 65 y 79 años para recibir EC (0,625 mg diarios) o placebo. El riesgo relativo de demencia probable en el grupo tratado con estrógenos conjugados solos versus placebo fue de 1,49 (IC 95% de 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en el grupo de estrógenos conjugados solos versus placebo fue de 37 versus 25 casos cada 10.000 mujeres por año.

Tal como se define en este estudio, la demencia probable incluyó la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DVa) y tipos mixtos (que tienen características tanto de EA como de DVa). La clasificación más común de demencia probable en el grupo de tratamiento y en el de placebo fue la enfermedad de Alzheimer. Debido a que el estudio se realizó en mujeres entre 65-79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Advertencias, Demencia Probable y Precauciones, Empleo en geriatría*).

En el subestudio WHIMS de estrógenos más progestágenos se inscribió a 4532 mujeres posmenopáusicas predominantemente sanas de 65 años y mayores (el 47% de 65 o 69 años; el 35% de 70 a 74 años; el 18% de 75 años o más) para evaluar los efectos de la administración de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios sobre la incidencia de la demencia probable (resultado primario) en comparación con placebo.

Después de un seguimiento promedio de 4 años, el riesgo relativo de demencia probable respecto de EC más AMP en comparación con placebo fue de 2,05 (IC del 95% 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 45 en comparación con 22 cada 10.000 mujeres por año. Tal como se define en este estudio, la demencia probable incluyó la EA, la DVa y tipos mixtos (que tienen características tanto de EA como de DVa). La clasificación más común de la demencia probable tanto del grupo de tratamiento como del grupo de placebo fue EA. Dado que el subestudio se realizó en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Cuando los datos de las dos poblaciones se combinaron, tal como se planificó en el protocolo del WHIMS, el riesgo relativo general de demencia probable registrado fue de 1,76 (IC del 95% 1,19-2,60).

Las diferencias entre grupos se manifestaron en el primer año de tratamiento. Se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias, Demencia Probable y Precauciones, Empleo en geriatría*).

FARMACOCINETICA**Absorción**

Los estrógenos conjugados son solubles en agua y bien absorbidos del tracto gastrointestinal después de la liberación de la formulación de la droga. La gragea de EC libera estrógenos conjugados lentamente durante varias horas. La concentración plasmática máxima se alcanza en alrededor de 6-10 horas después de la administración de la gragea de EC. Los estrógenos se eliminan generalmente en forma casi paralela con vidas medias que oscilan entre 10 y 20 horas, cuando se corrigen de acuerdo con las concentraciones endógenas según sea necesario.

Distribución

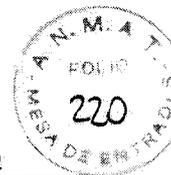
La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el organismo y en general se hallan en concentraciones más elevadas en los órganos de actuación de las hormonas sexuales. Los

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M

PEIZER S.R.L.
IF-2017/24003886-ANMAT-
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



estrógenos circulan en la sangre en su mayor parte unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

Metabolismo

Los estrógenos exógenos se metabolizan en la misma forma que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido en forma reversible en estrona y ambos son convertidos en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también sufren recirculación enterohepática a través de la conjugación de glucurónidos y sulfatos en el hígado, secreción biliar de conjugados en el intestino, e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. Las mujeres posmenopáusicas presentan una proporción significativa de estrógenos circulantes como conjugados de sulfato, especialmente sulfato de estrona, que actúa como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

Excreción

El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina junto con los conjugados glucurónidos y de sulfato.

Uso en Poblaciones Especiales

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, tales como pacientes con insuficiencia renal o hepática.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Deberá elegirse la menor dosis que pueda controlar los síntomas y, la medicación debe ser discontinuada lo antes posible. Los pacientes deben evaluarse periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas aún es necesario.

El ajuste de la dosis puede realizarse sobre la base de la respuesta individual del paciente.

En general, cuando se recetan estrógenos a una mujer posmenopáusicas que conserva el útero, también debe considerarse la posibilidad de administrar progestágenos para reducir el riesgo de cáncer de endometrio (ver *Advertencias, Tumores malignos*).

Es un estudio de 52 semanas que empleó únicamente 0,5 g de Premarin crema vaginal (PCV) (en ausencia de un progestágeno) dos veces por semana o tres semanas de tratamiento y una semana sin medicación, no se observó hiperplasia o carcinoma de endometrio.

Dado que se administran progestágenos para proteger a las mujeres contra cambios hiperplásicos endometriales, es posible que las pacientes que se hayan realizado una histerectomía no requieran progestágenos adicionales. En algunos casos, es posible que las mujeres que se realizaron histerectomía con antecedentes de endometriosis necesiten progestágenos (ver *Precauciones, Exacerbación de otros trastornos*).

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal:

Dosis habitual: 1/2 a 2 gramos diarios, administrados por vía intravaginal o tópica, según la gravedad de la patología. En general, las mujeres deben comenzar con la concentración posológica 0,5 g. Para intentar la discontinuación o disminución de esta medicación se deberá tomar un intervalo de 3 a 6 meses.

Tratamiento de la dispareunia, un síntoma de atrofia vulvar y vaginal, a causa de la menopausia:

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


PFIZER S.R.L.
IF-2017-24003805-ANMAT-
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



Premarin crema vaginal (0,5 g) se administra por vía intravaginal en un régimen continuo dos veces por semana (p.ej., lunes y jueves) o en un régimen cíclico diario de 21 días de tratamiento seguido de 7 días fuera del tratamiento (sin administración de Premarin).

Dosis omitida: Si el paciente olvida aplicarse una dosis, debe aplicársela lo antes posible. El paciente no debe usar el doble de su dosis habitual para compensar las aplicaciones omitidas.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo conocido o sospechado (ver *Embarazo*).
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Cáncer de mama diagnosticado o sospechado o antecedentes.
- Neoplasia estrógeno-dependiente diagnosticada o sospechada (por ejemplo, cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial).
- Presencia o antecedentes de tromboembolia arterial (tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o tromboembolia venosa (tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Reacción anafiláctica o angioedema diagnosticado después del tratamiento con Premarin crema vaginal.
- Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica.
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Hipersensibilidad conocida o sospechada a sus componentes.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


PEIZER S.R.L.
IF-2017-24003886-APN-DERM#ANMAT
Verónica Padilla
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

**ADVERTENCIAS:****Monoterapia con estrógenos****Cáncer de endometrio**

En mujeres que conservan el útero y utilizan estrógenos sin oposición, hay un mayor riesgo de cáncer de endometrio. Se ha demostrado que agregar progestágenos al tratamiento con estrógenos reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer endometrial. Se debe tomar medidas diagnósticas adecuadas, incluida la extracción de muestras dirigidas o aleatorias cuando se indique, para descartar neoplasias malignas en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente.

Riesgo cardiovascular y demencia probable

El tratamiento con estrógenos como monoterapia no debe usarse para la prevención de la enfermedad cardiovascular ni de la demencia.

En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative, WHI) se registró un aumento en los riesgos de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP) en mujeres posmenopáusicas (de 50 a 79 años) durante 7,1 años de tratamiento con estrógenos conjugados (EC) orales diarios (0,625 mg), en relación con placebo (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el Estudio Memoria de la WHI (WHI Memory Study, WHIMS) de estrógenos como monoterapia, un subestudio de la WHI, se registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o mayores durante 5,2 años de tratamiento con EC (0,625 mg) a diario como monoterapia, en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En ausencia de datos comparativos, se debe suponer que estos riesgos son similares para otras dosis de EC y otras formas posológicas de estrógenos.

Los estrógenos con o sin progestágenos deben recetarse en las dosis más bajas eficaces y por la duración más baja que se corresponda con los objetivos del tratamiento y el riesgo para la mujer en particular.

Tratamiento con estrógenos más progestágenos**Riesgo cardiovascular y demencia probable**

Los estrógenos y progestágenos no deben ser usados para la prevención de enfermedades cardiovasculares o demencia.

El Women's Health Initiative (WHI) reportó un incremento de riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en mujeres posmenopáusicas tratadas durante 5,6 años con EC (0,625 mg) combinados con AMP (2,5 mg) en relación a las tratadas con placebo.

En el WHIMS de estrógeno más progestágenos, un subestudio de la WHI, se registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más durante 4 años de tratamiento con EC (0,625 mg) a diario en combinación con AMP (2,5 mg), en relación con el placebo. Se desconoce si este hallazgo se aplica a mujeres posmenopáusicas jóvenes (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Cáncer de mama

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI también demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (ver *Advertencias y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Otras dosis de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y otras combinaciones de estrógenos y progestágenos no fueron estudiadas en el WHI y en ausencia de datos comparables, estos riesgos deben ser asumidos como similares. A causa de estos riesgos, los estrógenos y progestágenos deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante períodos cortos de tratamiento, consistentes con los propósitos del tratamiento y los riesgos individuales de cada paciente.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M

PFIZER S.R.L.
IF-2017-24093886-ARN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



General

Riesgo de absorción sistémica

Puede producirse absorción sistémica con el empleo de la crema vaginal de estrógenos conjugados. Se deberán tener en cuenta las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento oral con estrógenos conjugados (ver *Reacciones Adversas*).

Tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos: Incorporación de progestágenos cuando una mujer no ha tenido una histerectomía:

En los estudios de la incorporación de progestágenos durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o a diario con estrógenos en un régimen continuo, se ha registrado una menor incidencia de hiperplasia endometrial que se induciría mediante tratamiento con estrógenos como monoterapia. Es posible que la hiperplasia endometrial sea un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, hay riesgos posibles que pueden estar asociados con el uso de progestágenos más estrógenos en comparación con regímenes de estrógenos como monoterapia. Estos incluyeron un mayor riesgo de cáncer de mama.

Riesgo cardiovascular

La TE ha sido asociada con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Se ha registrado un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, TVP, embolia pulmonar e infarto de miocardio con el tratamiento con estrógenos más progestágenos.

Si se produce o se sospecha que puede producirse cualquiera de estos eventos, el tratamiento con estrógenos con o sin progestágenos debe interrumpirse de inmediato.

Es posible que los pacientes que tienen riesgo de desarrollar migrañas con aura corran riesgo de experimentar un accidente cerebrovascular isquémico, y deben mantenerse en atenta observación.

Los factores de riesgo de enfermedad arterial vascular (p.ej., hipertensión, diabetes mellitus, uso de tabaco, hipercolesterolemia y obesidad) y/o tromboembolia venosa (TEV) (p.ej., antecedentes personales o antecedentes familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico) deben monitorearse adecuadamente.

Accidente cerebrovascular

En el subestudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative - WHI*) con sólo estrógenos se informó de un mayor riesgo estadísticamente significativo de accidente cerebrovascular en las mujeres (50 a 79 años) que recibieron sólo estrógenos en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (45 versus 33 cada 10.000 mujeres por año). El aumento del riesgo se observó en el primer año y persistió.

Los análisis de subgrupos de mujeres entre 50 y 59 años, sugieren que no hubo aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, para las mujeres que reciben EC (0,625 mg) como monoterapia en comparación con las que reciben placebo (18 en comparación con 21 cada 10.000 mujeres por año).

En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos como monoterapia (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años no sugieren un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular para las mujeres que reciben EC (0,625 mg) solos en comparación con las que reciben placebo (18 en comparación con 21 cada 10.000 mujeres por año).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico del riesgo de accidente cerebrovascular

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

2

IF-2017-24018-APN-DERM#ANMAT
Pfizer S.R.L.
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



informado en mujeres (50 a 79 años) que recibieron EC diarios (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con las mujeres del mismo grupo etario que recibieron placebo (33 en comparación con 25 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió. En presencia o sospecha de accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de estrógenos más AMP.

Cardiopatía coronaria

En el subestudio de estrógenos como monoterapia de la WHI, no se registró ningún efecto general en los eventos de cardiopatía coronaria (CC) (definidos como IM no letal, IM silencioso o muerte por CC) en las mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia en comparación con placebo (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugieren una reducción no significativa desde el punto de vista estadístico en los eventos de CC (EC solos 0,625 mg, en comparación con placebo) en mujeres de menos de 10 años desde la menopausia (8 en comparación con 16 cada 10.000 mujeres por año).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, no se registró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico en los eventos reportados de CC en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con placebo (41 en comparación con 34 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el primer año, y se registró una tendencia hacia un riesgo relativo descendente en los años 2 a 5 (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

En las mujeres posmenopáusicas con cardiopatía documentada (n=2763, edad promedio 66,7 años), en un estudio clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; HERS), el tratamiento con EC diarios (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) no demostró beneficios cardiovasculares. Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con EC más AMP no redujo la tasa global de eventos de CC en mujeres posmenopáusicas con cardiopatías coronarias establecidas. Hubo más eventos de CC en el grupo tratado con EC más AMP que en el grupo de placebo en el año uno, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientos veintiuna (2321) mujeres del estudio HERS original aceptaron participar en una extensión abierta de HERS: HERS II. El seguimiento promedio de HERS II fueron 2,7 años adicionales, durante un total de 6,8 años en general. Las tasas de eventos de CC fueron similares entre mujeres en el grupo de EC más AMP y en el grupo de placebo en HERS, HERS II, y en general.

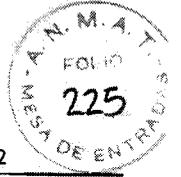
Tromboembolia venosa

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda se informó como estadísticamente significativo (23 versus 15 cada 10.000 mujeres por año). Se comunicó un aumento del riesgo de embolia pulmonar si bien no alcanzó significación estadística. El aumento del riesgo de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se manifestó durante los primeros dos años (30 versus 22 cada 10.000 mujeres por año). En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos como monoterapia (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI, se registró una tasa significativa desde el punto de vista estadístico 2 veces mayor en la TEV en mujeres que recibieron EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) diarios en comparación con placebo (35 en comparación con 17 cada

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

IF-2017-2470-3886-APN-DERM#ANMAT
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



10.000 mujeres por año). También se demostraron aumentos significativos desde el punto de vista estadístico en el riesgo, tanto de TVP (26 en comparación con 13 cada 10.000 mujeres por año) como EP (18 en comparación con 8 cada 10.000 mujeres por año). Se demostró un aumento en el riesgo después del primer año, y dicho aumento persistió.

En presencia o sospecha de tromboembolia venosa, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con estrógenos más AMP (ver *Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

Si fuera posible, deberá suspenderse la administración de estrógenos por lo menos 4 a 6 semanas antes de un procedimiento quirúrgico asociado con un mayor riesgo de tromboembolia o durante períodos prolongados de inmovilización.

Tumores malignos

➤ **Cáncer de endometrio**

La administración de estrógenos solos en mujeres con útero intacto ha sido asociada con un mayor riesgo de carcinoma de endometrio (ver *Precauciones, Exacerbación de otros trastornos y Farmacodinamia - Eficacia clínica*).

El riesgo de cáncer de endometrio registrado entre las pacientes que utilizan estrógenos solos es de aproximadamente 2 a 12 veces superior al de las no tratadas y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos empleada. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, que aumenta 15 a 24 veces cuando se emplean durante 5 a 10 años o más, y este riesgo ha demostrado persistir durante 8 a 15 años después de la suspensión de la estrogénoterapia.

Es importante el control clínico de las pacientes que toman estrógenos o combinaciones de estrógenos más progestágenos. Deberán adoptarse medidas diagnósticas adecuadas, incluida la extracción de muestras dirigidas o aleatorias cuando se indique para descartar neoplasias en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal no diagnosticado persistente o recurrente. No hay pruebas que indiquen que el uso de estrógenos naturales de lugar a un perfil de riesgo endometrial diferente del de los estrógenos sintéticos con una dosis estrogénica equivalente. El agregado de un progestágeno al tratamiento estrogénico posmenopáusico ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio (ver *Advertencias, Generales*).

➤ **Cáncer de mama**

Los estudios que emplearon estrógenos en mujeres posmenopáusicas informaron resultados contradictorios respecto del riesgo de cáncer de mama. El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre este tema es el *Women's Health Initiative (WHI)* (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

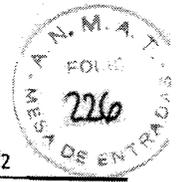
En el subestudio de WHI con sólo estrógenos, luego de un seguimiento promedio de 7,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados solos no estuvo asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo.

El estudio clínico aleatorizado más importante que proporcionó información sobre el cáncer de mama en usuarios de estrógenos más progestágenos es el subestudio de la WHI de administración diaria de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg). Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógenos más progestágenos registró un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres que tomaban EC más AMP diarios. En este subestudio, se registró un uso previo de estrógenos como monoterapia o de estrógenos más progestágenos en el 26% de las mujeres. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,24, y el riesgo absoluto fue de 41 en comparación con 33 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron un uso previo de tratamiento hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,86, y el riesgo absoluto fue de 46 en comparación con 25 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


 PFIZER S.R.L.
 IF-2017/24003886-APN-DERM#ANMAT
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal



comparación con placebo. Entre las mujeres que registraron no haber usado tratamientos hormonales previamente, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1,09, y el riesgo absoluto fue de 40 en comparación con 36 casos cada 10.000 mujeres por año, respecto de EC más AMP en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos, y fueron diagnosticados en un estadio más avanzado en el grupo de EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) en comparación con el grupo de placebo. Fueron poco frecuentes los casos de cáncer metastásico, sin diferencia aparente entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como subtipo histológico, grado y estado de los receptores hormonales no difirieron entre los grupos (ver *Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Consistentemente con el estudio clínico de la WHI, en estudios de observación también se ha registrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama respecto del tratamiento con estrógenos más progestágenos, y un aumento menor del riesgo respecto del tratamiento con estrógenos como monoterapia, después de varios años de uso.

Este riesgo aumenta con la duración del tratamiento y pareció retornar al valor basal en el transcurso de alrededor de 5 años después de suspender el tratamiento (sólo los estudios de observación tienen considerables datos sobre el riesgo después de la suspensión).

Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de cáncer de mama fue mayor, y se manifestó más temprano, con el tratamiento con estrógenos más progestágenos en comparación con estrógenos como monoterapia. No obstante, estos estudios no han detectado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones, dosis o vías de administración de estrógenos más progestágenos.

Se ha informado que el empleo de estrógenos solos o en combinación con progestágenos aumenta el resultado de mamografías anormales que necesitan evaluación ulterior.

Todas las mujeres deberían realizarse exámenes mamarios en forma anual con un proveedor de atención médica y realizarse autoexámenes mamarios mensuales. Además, las mamografías deben programarse sobre la base de la edad del paciente, los factores de riesgo y los resultados de mamografías previas.

► **Cáncer de ovario**

El subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI registró un aumento en el riesgo de cáncer de ovario que no fue significativo desde el punto de vista estadístico. Después de un seguimiento promedio de 5,6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario en relación con EC más MPA en comparación con placebo fue de 1,58 (IC del 95% 0,77-3,24). El riesgo absoluto de EC más MPA en comparación con placebo fue de 4 en comparación con 3 casos cada 10.000 mujeres por año. En algunos estudios epidemiológicos, el uso de productos estrogénicos como monoterapia, en particular, durante 5 años o más, se ha asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de ovario. No obstante, la duración de la exposición asociada con el aumento en el riesgo no es uniforme en todos los estudios epidemiológicos y algunos no registran asociación.

Demencia probable

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer [*Women's Health Initiative Memory Study - WHIMS*], un subestudio de WHI, realizado en una población de 2.947 mujeres con histerectomía, de 65 a 79 años, las pacientes se aleatorizaron a EC (0,625 mg) solos o placebo diarios.

Después de un seguimiento promedio de 5,2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos como monoterapia y 19 mujeres en el grupo de placebo tuvieron diagnósticos de demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable en relación con EC como monoterapia en comparación con placebo fue de 1,49 (IC del 95% 0,83-2,66). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 37 en comparación con 25 casos

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-24003886-ANN-**DERM#ANMAT**
Co-Directora Técnica
ApoDERada Legal

ORIGINAL



cada 10,000 mujeres por año (ver *Precauciones, Empleo en geriatría y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

En el subestudio de WHI de estrógenos más progestágenos WHIMS una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años se aleatorizó a EC (0,625 mg) más AMP (2,5 mg) o placebo diarios.

Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en el grupo de EC más AMP y 21 mujeres en el grupo de placebo tuvieron diagnósticos de demencia probable. El riesgo relativo de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 2,05 (IC del 95% 1,21-3,48). El riesgo absoluto de demencia probable en relación con EC más AMP en comparación con placebo fue de 45 en comparación con 22 casos cada 10.000 mujeres por año (ver *Precauciones, Empleo en geriatría y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Cuando los datos de las dos poblaciones se combinaron, tal como se planificó en el protocolo del WHIMS, el riesgo relativo general de demencia probable registrado fue de 1,76 (IC del 95% 1,19-2,60). Dado que ambos estudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes (ver *Precauciones, Empleo en geriatría*).

Colecistopatía

Se ha informado que el riesgo de enfermedad vesicular que requiere cirugía es de 2 a 4 veces mayor en las mujeres tratadas con estrogenoterapia.

Anormalidades visuales

Se han comunicado casos de trombosis vascular retiniana en mujeres tratadas con estrógenos. En presencia de pérdida repentina parcial o completa de la visión o repentina aparición de proptosis, diplopía o migraña, se deberá interrumpir el tratamiento y evaluar la causa. Si el examen oftalmológico revelara papiledema o lesiones retinovasculares, deberá suspenderse el tratamiento.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede derivar en hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. En estos casos, se deberá interrumpir la medicación e instituir las medidas correspondientes para reducir el nivel sérico de calcio.

Sistema inmunitario

Reacción anafiláctica y angioedema

Se han informado casos de anafilaxia después de la comercialización, que se desarrollaron de minutos a horas después de tomar Premarin y requirieron tratamiento médico de emergencia. Se ha presentado compromiso cutáneo (urticaria, prurito, hinchazón en labios-lengua-rostro) y en las vías respiratorias (compromiso respiratorio) o bien en el tubo digestivo (dolor abdominal, vómitos).

Se ha producido angioedema que afectó la lengua, la laringe, el rostro, las manos y los pies, que requirieron intervención médica en pacientes que tomaron Premarin después de su comercialización. Si el angioedema afecta la lengua, la glotis o la laringe, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes que desarrollen una reacción anafiláctica con o sin angioedema después del tratamiento con Premarin no deben recibir Premarin de nuevo.

Angioedema hereditario

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en las mujeres con angioedema hereditario.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1


PFIZER S.R.L.
IF-2017/24003886/ANMAT-
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



PRECAUCIONES

Retención hídrica

Debido a que los estrógenos puede producir cierto grado de retención de líquidos, cuando se receten estrógenos solos deberá mantenerse estrecha vigilancia de las pacientes con afecciones que pudieran verse comprometidas por este factor, tales como insuficiencia cardíaca o renal.

Hipertrigliceridemia

En el Estudio de la Salud y Osteoporosis, Progestágenos y Estrógenos (HOPE - *Health and Osteoporosis, Progestin and Estrogen*), el aumento porcentual medio desde el basal en los triglicéridos séricos después de un año de tratamiento con 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg de EC versus placebo fue de 34,2, 30,2, 25,0 y 10,8, respectivamente.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente dado que con la estrogenoterapia se han informado casos aislados de una marcada elevación de los triglicéridos en plasma y consecuente pancreatitis en esta población.

Insuficiencia hepática y/o antecedentes de ictericia colestásica

Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de ictericia colestásica asociada con el empleo previo de estrógenos o con el embarazo y, en caso de recurrencia de la enfermedad, suspender la medicación.

Elevación de la presión arterial

Un reducido número de casos individuales atribuyó el aumento significativo de la presión arterial durante la estrogenoterapia debido a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un amplio estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo no se observó un efecto generalizado de la estrogenoterapia sobre la presión arterial.

Exacerbación de otros trastornos

La terapia estrogénica puede provocar exacerbación del asma, epilepsia, migraña con o sin aura, diabetes mellitus, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos, en consecuencia, deberá emplearse con precaución en mujeres con dichas afecciones.

La estrogenoterapia puede exacerbar la endometriosis. Deberá considerarse el agregado de un progestágeno en mujeres con histerectomía que presente endometriosis residual, debido a que se ha notificado transformación maligna después del tratamiento con estrógenos solos.

Hipocalcemia

Los estrógenos deberán administrarse con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo ya que los mismos pueden predisponer a una hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos provoca un aumento en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar el aumento en los niveles de TBG con la generación de más hormonas tiroideas, que permiten mantener concentraciones séricas libres de T4 y T3 en el rango normal. Las pacientes bajo tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo podrán requerir mayores dosis de hormonas tiroideas a los efectos de mantener los niveles de hormonas tiroideas libres dentro del límite aceptable. Estas pacientes deben revisar su función tiroidea a fin de mantener los niveles de hormonas tiroideas libres dentro de un rango aceptable (ver *Interacciones con pruebas de laboratorio*).

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


PFIZER S.R.L.
IF-2017-24003886-APN-
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
PREMARIN, Crema Vaginal

Página 18 de 22



Controles de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH) y de estradiol sean útiles en el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal.

Preservativos de látex

Premarin crema vaginal de EC ha demostrado reducir la eficacia de los preservativos de látex. Deberá considerarse la posibilidad de que la crema vaginal de EC pueda reducir o contribuir al fracaso de los preservativos o diafragmas o capuchón cervical de látex o goma.

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Embarazo

No debe administrarse estrógenos durante el embarazo (ver *Contraindicaciones*). Si ocurriera embarazo durante la medicación con estrógenos, se debe discontinuar el tratamiento inmediatamente.

Lactancia

Premarin no debe administrarse durante la lactancia. La administración de estrógenos a mujeres en período de lactancia ha demostrado reducir la cantidad y calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibieron el medicamento. Se recomienda precaución cuando se administren estrógenos durante la lactancia.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias

Empleo en pediatría

No se han llevado a cabo estudios clínicos en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo estrogénico en pacientes pediátricos salvo para inducir la pubertad en adolescentes con algunas formas de retraso puberal. La estrogenoterapia en niñas prepuberales también induce desarrollo prematuro de las mamas y cornificación vaginal, y puede inducir sangrado uterino. Debido a que dosis elevadas y repetidas de estrógenos durante un período prolongado han demostrado acelerar el cierre epifisario, el tratamiento hormonal no deberá comenzar antes de que se haya producido dicho cierre para no comprometer el crecimiento final. La crema vaginal de estrógenos conjugados no está indicada en niños.

Empleo en geriatría

No se han incluido cantidades de mujeres geriátricas en estudios clínicos en los que se utilizó la Premarin crema vaginal que fueran suficientes como para determinar si las personas de más de 65 años difieren de las pacientes más jóvenes en su respuesta a Premarin crema vaginal.

Estudios de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

W


PIZIER S.R.L.
IF-2017-24003886-AR-~~DERM~~-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

ORIGINAL



El subestudio del estudio *Women's Health Initiative (WHI)* con estrógenos solos informó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres posmenopáusicas de 65 años o mayores en comparación con el placebo.

En el subestudio de estrógenos más progestágenos de la WHI (EC 0,625 mg diarios más AMP 2,5 mg versus placebo), hubo un riesgo relativo mayor de accidente cerebrovascular no letal y cáncer de mama invasivo en mujeres mayores de 65 años (ver *Advertencias, Riesgo cardiovascular y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

Un subestudio del Estudio Memoria de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS*), un subestudio de WHI llevado a cabo en mujeres de 65 a 79 años, registró un mayor riesgo de desarrollar demencia probable en mujeres que recibieron estrógenos como monoterapia o estrógenos más progestágenos en comparación con el placebo (ver *Advertencias, Demencia Probable y Farmacodinamia - Eficacia Clínica*).

Dado que ambos subestudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción de Premarin crema vaginal con otras drogas.

Los datos de un estudio de interacción farmacológica con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la biodisponibilidad farmacocinética de ambas drogas no se ve alterada cuando se administran en forma concomitante. No se han llevado a cabo otros estudios clínicos de interacción droga-droga con estrógenos conjugados.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que los estrógenos son parcialmente metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y, en consecuencia, pueden reducir sus efectos terapéuticos y/o alterar el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4 tales como cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los estrógenos y generar efectos adversos.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE LABORATORIO

Interacciones con análisis de laboratorio

El aumento del recuento de plaquetas disminuyó los niveles de antitrombina III y aumentó la el antígeno plasminógeno y su actividad.

Los estrógenos elevan la globulina conjugadora de tiroxina (TBG) aumentando la concentración total de las hormonas tiroideas circulantes, según la determinación por yodo fijado a proteínas (PBI), niveles de T4 por columna o radioinmunoensayo o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La captación de resinas por la T3 disminuye, reflejando la elevación de la TBG. La concentración de T4 libre y T3 libre se mantiene inalterada.

Otras proteínas transportadoras pueden estar elevadas en suero, como por ejemplo, la globulina fijadora de corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) produciendo una elevación de los niveles circulantes de los corticosteroides y esteroides sexuales respectivamente. La concentración de las hormonas libres o biológicamente activas puede disminuir. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa₁-antitripsina, ceruloplasmina).

Concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y subfracción

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M

IF-2017-240-850-APN-DERM#ANMAT
PRIZER S.R.L.
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



HDL₂, niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), niveles aumentados de triglicéridos.

Alteración de la tolerancia a la glucosa.

La respuesta a la metirapona puede disminuir.

REACCIONES ADVERSAS

El empleo de Premarin crema vaginal puede producir absorción sistémica. Deberán tenerse en cuenta las reacciones adversas asociadas con el tratamiento oral con estrógenos conjugados. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración con Premarin crema vaginal, un total de 423 mujeres posmenopáusicas recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio y fueron incluidas en los análisis de seguridad: 143 mujeres en el grupo de tratamiento de PCV-21/7 (0,5 g de PCV diarios durante 21 días y 7 días libres de tratamiento), 72 mujeres en el grupo de tratamiento similar con placebo; 140 mujeres en el grupo de tratamiento PCV-2 veces/sem (0,5 g de PCV dos veces por semana), 68 mujeres en el grupo de tratamiento similar con placebo. En la fase abierta de 40 semanas de la extensión del estudio, un total de 394 mujeres recibieron tratamiento con PCV, incluidas aquellas pacientes aleatorizadas a placebo en la visita basal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en este estudio entre PCV y el placebo. Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con la crema vaginal de estrógenos conjugados o son efectos indeseables asociados con los estrógenos. No es posible estimar la incidencia de estas reacciones basada en datos de prescripción para la exposición de pacientes debido a que la dosis de la crema vaginal de estrógenos conjugados varía de una paciente a otra y el producto se comercializa mundialmente en distintos tamaños.

TABLA 2: Tabla de Reacciones Adversas a EC

Clasificación por Organos y Sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal. Síndrome pseudocistitis
Tumores benignos y malignos (incluso quistes y pólipos)	Cáncer de mama, cáncer de ovario, alteración fibroquística de mama, Cáncer de endometrio, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, potenciación del desarrollo de meningioma benigno
Trastornos del sistema inmunológico	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, hipersensibilidad
Trastornos endócrinos	Pubertad precoz
Trastornos metabólicos y nutricionales	Intolerancia a la glucosa, hipocalcemia (en pacientes con estados preexistentes de hipocalcemia)
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, demencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareos; cefalea; migraña, nerviosismo. Accidente cerebrovascular, exacerbación de la corea
Trastornos de la visión	Intolerancia a las lentes de contacto, trombosis vascular retiniana
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Embolia pulmonar, trombosis venosa
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos; distensión, dolor abdominal.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

M


 PEZFER S.R.L.
 Verónica Padilla
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2017-240388-APN-DERM#ANMAT

TABLA 2: Tabla de Reacciones Adversas a EC

Clasificación por Organos y Sistemas	Reacciones Adversas
	Pancreatitis, colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Colecistopatía. Ictericia colestásica
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia, cloasma, melasma, hirsutismo, prurito, erupciones, eritema multiforme, eritema nudoso
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgias; calambres en las piernas
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Goteo o sangrado intermenstrual, dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o dolor pelviano. Dolor, hiperestesia, aumento de tamaño, secreción en mamas. Reacciones en el sitio de la aplicación de molestia vulvovaginal tales como ardor, irritación y prurito genital, secreción vaginal, leucorrea, ginecomastia en varones, aumento de tamaño de leiomiomas uterinos. Hiperplasia endometrial
Trastornos generales y en el sitio de la aplicación	Edema
Pruebas complementarias	Aumento o disminución de peso. Elevación de triglicéridos. Elevación de la presión arterial

SOBREDOSIS

Los síntomas de la sobredosis de productos que contengan estrógenos en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, dolor abdominal, somnolencia y fatiga, en las mujeres puede producirse sangrado por supresión.

No se conocen antidotos específicos para la sobredosis y el tratamiento, si fuera necesario, deberá ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL APLICADOR

1. Retirar la tapa del pomo, perforar la boca y colocar sobre ésta el aplicador.
2. Mantener el pomo en forma vertical y oprimirlo suavemente, a los efectos de forzar el paso de una cantidad suficiente de crema al cuerpo calibrado del aplicador, para obtener la dosis prescripta.
3. Desenroscar el aplicador del tubo.
4. Colocar el aplicador en el interior de la vagina.

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1


 PEIZER S.R.L.
 Verónica Paola Simonic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
PREMARIN, Crema Vaginal

Página 22 de 22



5. Para liberar la medicación, presionar el émbolo hasta colocarlo en su posición original.
6. Luego, limpiar el aplicador retirando el émbolo y lavando todo con agua tibia y jabón blando.
NO HERVIR NI USAR AGUA CALIENTE.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Premarin crema vaginal se presenta en pomo con 26 gramos. Se incluye un aplicador calibrado.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 25.836
Directora Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica

Elaborado por: Pfizer Canada Inc., Boulevard Marcel-Laurin 1025, Saint-Laurent,
Quebec, Canadá.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 15/Abril/2015

Para mayor información respecto del producto, comunicarse al (011) 4788-7000

M

LLD_Arg_CDSv28.0 & 29.0_30May2014 & 15Apr2015_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simiun
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-24003886-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-24003886-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Octubre de 2017

Referencia: 12037-17-9 DERM PROSPECTO PREMARIN CERT 25836

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.12 11:26:01 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.12 11:26:03 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

PROCELAC OMEPRAZOL

Cápsulas con microgránulos de cubierta entérica

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada cápsula con microgránulos de cubierta entérica contiene:
Omeprazol 40,0 mg.

Excipientes: Cubierta entérica: manitol, sacarosa, lauril sulfato de sodio, fosfato ácido disódico, metil parabeno sódico, propil parabeno sódico, hidroxipropilmetilcelulosa E5, hidroxipropilmetilcelulosa HP55, alcohol cetílico, dióxido de titanio, carbonato de calcio, composición del cuerpo de la cápsula, dióxido de titanio, gelatina c.s.p. Composición de la tapa de la cápsula: FD&C Blue #1, FD&C Red #40, dióxido de titanio, Gelatina c.s.p

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la secreción gástrica ácida mediante el bloqueo de la bomba de protones.

(Código ATC: A02BC01)

INDICACIONES

Omeprazol está indicado en:

Adultos:

- Tratamiento de úlcera duodenal
- Prevención de la recidiva de la úlcera duodenal
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Prevención de la recidiva de la úlcera gástrica
- Erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la úlcera péptica, en combinación con los antibióticos adecuados
- Tratamiento de úlcera duodenal y úlcera gástrica asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Prevención de úlcera duodenal y úlcera gástrica asociadas al uso de AINEs
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo
- Tratamiento a largo plazo de los pacientes con esofagitis por reflujo cicatrizada
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- Tratamiento del Síndrome Zollinger-Ellison

Uso Pediátrico:

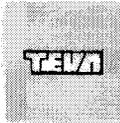
Niños mayores a 1 año de edad y peso mayor o igual a 10 kg:

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo gastroesofágico
- Tratamiento sintomático de pirosis y regurgitación ácida en la ERGE

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Niños y adolescentes mayores a 4 años de edad:

-Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori en combinación con antibióticos apropiados.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción: Omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores, e inhibe la secreción acida gástrica al inhibir el sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa en la superficie secretora de la célula parietal de la glándula fúndica de la mucosa del estómago. Debido a que este sistema enzimático está relacionado con la bomba productora de ácido (protones) dentro de la célula parietal, omeprazol está caracterizado como un inhibidor de la bomba de ácido gástrico que bloquea la fase final de la producción del ácido. Este efecto tiene relación con la dosis y conduce a la inhibición de la secreción ácida gástrica basal y estimulada, independientemente del estímulo. Estudios realizados en animales indican que luego de que omeprazol desaparece rápidamente del plasma, puede encontrarse en la mucosa gástrica durante un día o más.

ACCION FARMACOLOGICA

Actividad Antisecretora

Luego de la administración oral, el efecto antisecretor de omeprazol comienza dentro de la hora de su administración con un efecto máximo dentro de las dos horas. La inhibición de secreción es aproximadamente 50% del máximo a las 24 horas y la inhibición termina después de 72 horas. La duración del efecto antisecretor es mucho mayor a la esperada en relación a la breve vida media plasmática (1 hora), lo cual aparentemente se debe a la unión prolongada a la enzima H⁺ / K⁺ ATPasa de la célula parietal. Cuando se suspende la administración de omeprazol, la actividad secretora regresa gradualmente a la normalidad en 3 ó 5 días. La administración diaria repetida de omeprazol origina un aumento del efecto antisecretor que alcanza la meseta terapéutica después de los cuatro días. En la tabla 1 inmediatamente debajo se muestran los resultados de varios estudios sobre el efecto antisecretor de múltiples dosis de omeprazol 20 mg y 40 mg en voluntarios sanos y en pacientes. El valor "máximo" representa las determinaciones al momento de máximo efecto (2-6 horas luego de la dosis), mientras que los valores "mínimos" representan las 24 horas posteriores a la última dosis de omeprazol.

Tabla 1 Rango de Valores Medios de Múltiples Estudios sobre Efectos Antisecretores Medios de Omeprazol luego de Dosis Diarias Múltiples

Parámetros	Omeprazol 20mg		Omeprazol 40mg	
	Máx	Mín	Máx	Mín
% Disminución de la secreción ácida basal	78*	58-80	94*	80-93

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



% Disminución de la secreción ácida pico	79*	50-59	88*	62-68
% Disminución de la acidez intragástrica de 24 horas		80-97		92-94

*** Estudios Simples**

En algunos pacientes, las dosis únicas orales diarias de omeprazol en dosis de 10 a 40 mg produjeron una inhibición del 100% de la acidez intragástrica durante 24 horas.

Efectos Gástricos Séricos

En estudios realizados en más de 200 pacientes, los niveles séricos de gastrina aumentaron durante la primer y segunda semana de administración de dosis únicas diarias terapéuticas de omeprazol en paralelo con la inhibición de secreción ácida. No hubo otros aumentos en los niveles séricos de gastrina durante la continuación del tratamiento. En comparación con los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, la mediana de los aumentos producidos por la dosis de 20 mg de omeprazol fueron más elevados (1,3 a 3,6 veces vs. 1,1 a 1,8 veces, respectivamente). Los valores de la gastrina volvieron a los niveles previos al tratamiento generalmente en 1 a 2 semanas luego de la discontinuación de la terapia.

Efectos sobre las células enterocromafines (EC)

Se obtuvieron muestras de biopsia gástricas de humanos en más de 3000 pacientes tratados con omeprazol en ensayos clínicos a largo plazo. La incidencia de la hiperplasia de células EC en estos estudios aumentó con el paso del tiempo; sin embargo, en estos pacientes no hubo casos de células carcinoides, displasia o neoplasia de células EC. Sin embargo, estos estudios no son suficientemente prolongados y amplios como para determinar la influencia posible de la administración a largo plazo de omeprazol en el desarrollo de cualquier enfermedad maligna o premaligna.

Otros Efectos

No se han encontrado efectos sistémicos de omeprazol en el SNC, y los sistemas cardiovasculares y respiratorios. Omeprazol, administrado en dosis orales de 30 o 40 mg durante un periodo de 2 a 4 semanas, no posee ningún efecto en la función tiroidea, el metabolismo de carbohidratos o los niveles circulantes de la hormona paratiroidea, cortisol, estradiol, testosterona, prolactina, colecistoquinina o secretina.

En una prueba con alimentos, no se pudo demostrar ningún efecto sobre el vaciado gástrico de sólidos y líquidos luego de una dosis única de omeprazol 90 mg. No se reportó ningún efecto sobre la secreción del factor intrínseco en voluntarios sanos luego de una única dosis endovenosa de omeprazol (0,35 mg/kg). No se han observado efectos sistemáticos dosis-dependientes sobre la secreción de pepsina en condición basal o estimulada en humanos. Sin embargo, cuando el pH intragástrico se mantiene en valores de 4,0 o superiores, la secreción de pepsina en condición basal es baja y la actividad de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



la pepsina disminuye. Como otros agentes que elevan el pH intragástrico, omeprazol administrado durante 14 días en sujetos sanos produjo un aumento significativo en las concentraciones intragástricas de bacterias viables. El patrón de especies bacterianas no cambió respecto de aquel encontrado comúnmente en la saliva. Todos los cambios se resolvieron dentro de los tres días de la discontinuación de la medicación.

Se evaluó el curso del Síndrome de Barrett en 106 pacientes en un estudio clínico doble ciego controlado sobre la administración de omeprazol 40 mg dos veces al día durante 12 meses, seguido por 20 mg dos veces al día durante 12 meses o ranitidina 300 mg dos veces al día durante 24 meses. No se observó ningún impacto clínicamente significativo sobre la mucosa del esófago de Barrett al realizar tratamiento antisecretor. Aunque se desarrolló epitelio escamoso durante el tratamiento antisecretor, no se consiguió eliminar por completo la mucosa de Barrett. No se han observado diferencias entre los grupos en tratamiento en el desarrollo de la displasia en la mucosa de Barrett. Asimismo, ningún paciente desarrolló carcinoma esofágico durante el tratamiento. No se han observado diferencias significativas entre los grupos en tratamiento respecto del desarrollo de hiperplasia de las células EC, gastritis atrófica del corpus, metaplasia intestinal, o pólipos mayores a 3 mm de diámetro en el colon.

Efecto sobre H. pylori:

H. pylori está asociado a la enfermedad de úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica. H. pylori es un factor importante para el desarrollo de la gastritis. H. pylori junto con la acidez gástrica son factores importantes para el desarrollo de úlceras pépticas. H. pylori es un factor importante en el desarrollo de gastritis atrófica que se asocia a un aumento del riesgo de padecer carcinoma gástrico. La erradicación de H. pylori con Omeprazol y antibióticos está asociada a tasas elevadas de curación y una remisión a largo plazo de las úlceras pépticas. Se han probado tratamientos duales y se observó que son menos eficaces que los tratamientos triples. Sin embargo, podrían considerarse en casos donde la hipersensibilidad conocida excluye el uso de cualquier combinación triple.

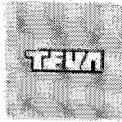
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Omeprazol contiene una formulación en gránulos con cubierta entérica debido a que omeprazol es lábil al ácido, por lo que la absorción de omeprazol comienza solo después de que los gránulos dejan el estómago. La absorción es rápida, alcanzando niveles plasmáticos pico entre las 0,5 y 3,5 horas. Las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de omeprazol y el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) son aproximadamente proporcionales a dosis de hasta los 40 mg; sin embargo, debido a un metabolismo presistémico saturable, la C_{max} y el ABC aumentan más que de manera lineal con dosis mayores a 40 mg. La biodisponibilidad absoluta (en comparación con la administración endovenosa) es de alrededor del 30-40% con dosis de 20-40 mg, debido en gran parte al metabolismo presistémico. En

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



sujetos sanos, la vida media plasmática es de 0,5 a 1 hora, y la depuración (clearance) corporal total es 500-600 ml/min. La biodisponibilidad de omeprazol aumenta levemente luego de la administración repetida del fármaco.

Distribución: La unión a proteínas es de aproximadamente el 95%.

Metabolismo: Omeprazol es metabolizado a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP).

Eliminación: Luego de una única dosis oral de una solución buffer de Omeprazol, muy poco Omeprazol inalterado se eliminó a través de la orina. La mayor parte de la dosis (alrededor del 77%) se eliminó a través de la orina en la forma de al menos seis metabolitos. Dos de ellos se identificaron como hidroxioimeprazol y el ácido carboxílico correspondiente. El resto de la dosis se recuperó en las heces. Esto implica una excreción biliar significativa de los metabolitos de Omeprazol. Se han identificado en plasma tres metabolitos: los derivados sulfito y sulfona de Omeprazol, y el hidroxioimeprazol. Estos metabolitos tienen escasa o nula actividad antisecretora.

Tratamiento Combinado con Antimicrobianos: Se administró Omeprazol 40mg diariamente en combinación con claritromicina 500mg cada 8 horas a sujetos sanos de sexo masculino. El estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de Omeprazol aumentó (C_{max} , ABC_{0-24} y la vida media ($T_{1/2}$) aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) como consecuencia de la administración concomitante de claritromicina. Los aumentos observados en la concentración plasmática de omeprazol se asociaron con los siguientes efectos farmacológicos; la media del pH gástrico medido durante 24 horas fue de 5,2 cuando se administró omeprazol solo, y de 5,7 cuando se administró junto con claritromicina.

Los niveles plasmáticos de claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina aumentaron por la administración concomitante de omeprazol. Para claritromicina, la media de C_{max} fue un 10% mayor, la media de la concentración plasmática mínima (C_{min}) un 27% mayor, y la media del ABC_{0-8} fue un 15% mayor, cuando se administró claritromicina con omeprazol en relación a cuando se administró claritromicina sola. Se obtuvieron resultados similares con 14-hidroxi-claritromicina, la media de C_{max} fue un 45% mayor, la media de C_{min} , un 57% mayor, y la media del ABC_{0-8} fue un 45% mayor. Las concentraciones de claritromicina en el tejido y moco gástrico también aumentaron por la administración concomitante de Omeprazol.

Poblaciones Especiales:

Ancianos: La tasa de eliminación de Omeprazol disminuye en los ancianos mientras que la biodisponibilidad se incrementa. Omeprazol resultó un 76% biodisponible cuando se administró una única dosis oral de 40mg a ancianos sanos, en comparación con un 58% cuando se administró la misma dosis en voluntarios jóvenes. Casi un 70% de la dosis se eliminó por orina como metabolitos y no se detectó droga inalterada. El clearance plasmático de Omeprazol fue de 250 ml/min (alrededor de la mitad de los voluntarios jóvenes)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



y su vida media en el plasma promedió una hora, alrededor del doble que en voluntarios jóvenes sanos.

Uso Pediátrico: La farmacocinética de Omeprazol se ha estudiado en niños de 2 a 16 años:

Tabla 2 Parámetros Farmacocinéticos de Omeprazol luego de la Administración Oral Única o Repetida en Niños en Comparación con Adultos

Dosis oral única o repetida/Parámetro	Niños [†] ≤20kg 2-5 años 10mg	Niños [†] >20kg 6-16 años 20mg	Adultos [‡] (76kg promedio) 23-29 años (n=12)
Dosis única			
C _{max} * (ng/ml)	288 (n=10)	495 (n=49)	668
ABC* (ng h/ml)	511 (n=7)	1140 (n=32)	1220
Dosis repetida			
C _{max} * (ng/ml)	539 (n=4)	851 (n=32)	1458
ABC* (ng h/ml)	1179 (n=2)	2276 (n=23)	3352

Nota: * = concentración plasmática ajustada a una dosis oral de 1mg/kg

† Información de estudios con dosis únicas y repetidas

‡ Información de un estudio con dosis únicas y repetidas

Dosis de 10, 20 y 40mg de omeprazol en gránulos con cubierta entérica

De acuerdo con dosis de omeprazol comparables en mg/kg, los niños más pequeños (2 a 5 años) poseen un ABC más baja que los niños de 6 a 16 años o adultos; el ABC de los últimos 2 grupos no difieren entre sí.

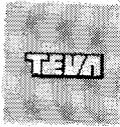
Deterioro Hepático: En pacientes con enfermedad hepática crónica, la biodisponibilidad aumentó aproximadamente un 100% en comparación con una dosis endovenosa, reflejando una disminución en el metabolismo presistémico, mientras que la vida media plasmática de la droga aumentó a casi 3 horas en comparación con la vida media de 0,5-1 hora en sujetos sanos. El clearance plasmático promedió los 70 ml/min, en comparación con 500-600 ml/min en sujetos normales. Se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro hepático, particularmente en los casos que se indica tratamiento de mantenimiento para la cicatrización de la esofagitis erosiva.

Deterioro Renal: En pacientes con deterioro renal crónico con un clearance de creatinina que oscila entre 10 y 62 ml/min/1,73 m², la disposición de Omeprazol fue muy similar a la de los voluntarios sanos, aunque hubo un leve aumento en la biodisponibilidad. Debido a que la vía urinaria es la ruta primaria de excreción de los metabolitos de Omeprazol, su eliminación disminuyó en proporción con la disminución de clearance de creatinina. No se requiere reducción de dosis en pacientes con deterioro renal.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Población Asiática: En estudios farmacocinéticos de dosis únicas de Omeprazol 20 mg, se observó un aumento en el ABC de aproximadamente 4 veces en sujetos asiáticos en comparación con caucásicos. Deberá considerarse una disminución de la dosis, particularmente en los casos que se indica tratamiento de mantenimiento para la cicatrización de la esofagitis erosiva para sujetos asiáticos.

Microbiología: El tratamiento doble con Omeprazol y claritromicina, y el tratamiento triple asociando Omeprazol, claritromicina y amoxicilina, han demostrado ser activos para la mayoría de las cepas de *Helicobacter pylori*, tanto *in vitro* como para tratar las infecciones clínicas.

Helicobacter pylori- Resistencia Previa al Tratamiento

La tasa de resistencia a claritromicina previa al tratamiento fue de 3,5% (4/113) en estudios de tratamiento doble omeprazol/ claritromicina (4 y 5) y 9,3% (41/439) en estudios de tratamiento triple omeprazol/ claritromicina/amoxicilina (1, 2, y 3). Las cepas susceptibles a amoxicilina previa al tratamiento (<0,25 pg/ml) se encontraron en un 99,3% (436/439) de los pacientes en los estudios de tratamiento triple omeprazol/claritromicina/amoxicilina (1, 2, y 3). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de amoxicilina previa al tratamiento >0,25 pg/ml se observaron en un 0,7% (3/439) de los pacientes que se encontraban en el grupo de estudio de claritromicina y amoxicilina.

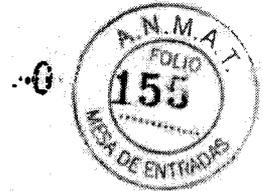
Tabla 3 Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a la Claritromicina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos

Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a Claritromicina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos ^a				
Resultados previos al tratamiento con claritromicina		Resultados posteriores al tratamiento con claritromicina		
	H. pylori negativo - erradicado	H. pylori positivo - no erradicado Resultados de susceptibilidad posteriores al tratamiento S ^b I ^b R ^b No CIM		
Tratamiento Doble (omeprazol 40 mg una vez al día/ claritromicina 500 tres veces al día durante 14 días seguidos de omeprazol 20 mg una vez al día durante otros 14 días) (Estudios 4, 5)				
Susceptible ^b 108	72	1	26	9
Intermedia ^b 1			1	
Resistente ^b 4			4	
Tratamiento Triple (omeprazol 20 mg dos veces al día/ claritromicina 500 dos veces al día/ amoxicilina 1gr dos veces al día durante 10 días - Estudios 1, 2, 3; seguidos de omeprazol 20 mg una vez al día durante otros 18 días- Estudios 1, 2)				

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Susceptible ^b 171	153	7		3	8
Intermedia ^b					
Resistente ^b 14	4	1		6	3

^a Sólo incluye pacientes con resultados de la prueba de susceptibilidad previa al tratamiento con claritromicina.

^b Susceptible (S) CIM $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, Intermedia (I) CIM $0,5 - 1,0 \mu\text{g/ml}$, Resistente (R) CIM $2 \mu\text{g/ml}$

Aquellos pacientes a los que no se les haya erradicado el *H. pylori* luego de un tratamiento triple omeprazol/claritromicina/amoxicilina o de un tratamiento doble omeprazol/claritromicina, es probable que posean cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina. Por eso, de ser posible, se debe realizar una prueba de susceptibilidad a claritromicina. Los pacientes con *H. pylori* resistente a claritromicina no deberán realizar: tratamiento doble con omeprazol/claritromicina, tratamiento triple con omeprazol/claritromicina/amoxicilina, u otros tratamientos que incluyan claritromicina como el único agente antimicrobiano.

Resultados de la Prueba de Susceptibilidad a la Amoxicilina y Resultados Clínicos/Bacteriológicos

En ensayos clínicos de tratamiento triple, el 84,9% (157/185) de los pacientes en el grupo tratado con omeprazol/claritromicina/amoxicilina que habían tenido susceptibilidad a amoxicilina previa al tratamiento (CIMs $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$) tuvieron erradicación del *H. pylori*, y en el 15,1% (28/185) se observó la falla del tratamiento. De 28 pacientes en quienes falló el tratamiento triple, 11 no tuvieron resultados de susceptibilidad posterior al tratamiento y 17 tuvieron cepas de *H. pylori* posteriores al tratamiento con CIMs susceptibles a amoxicilina. Once de los pacientes que no respondieron al tratamiento triple también tuvieron cepas de *H. pylori* posteriores al tratamiento con CIMs resistentes a claritromicina.

Prueba de Susceptibilidad del *Helicobacter pylori*

La metodología de referencia para realizar el estudio de susceptibilidad del *H. pylori* es el estudio de las CIMs en dilución en agar. Los valores de las CIMs de claritromicina y amoxicilina deben interpretarse de acuerdo con los siguientes criterios:

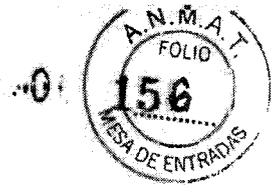
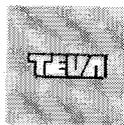
Tabla 4

Claritromicina CIM ($\mu\text{g/ml}$) ^a	Interpretación
$\leq 0,25$	Susceptible (S)
0,5	Intermedia (I)
$> 1,0$	Resistente (R)
Amoxicilina CIM ($\mu\text{g/ml}$) ^{ab}	Interpretación

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



≤0,25	Susceptible (S)
-------	-----------------

^a Estos son valores límite tentativos para la metodología de dilución en agar, y no deben utilizarse para interpretar los resultados.

^b No hubo suficientes organismos con CIMs > 0,25 µg/ml para determinar el valor límite de resistencia.

Los procedimientos estandarizados que estudian la susceptibilidad requieren la utilización de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos del laboratorio. Los polvos estándares de claritromicina y amoxicilina deben brindar los siguientes valores de CIMs:

Microorganismos	Agente antimicrobiano	CIM (µg/ml) ^a
H. pylori ATCC 43504	Claritromicina	0,016-0,12 (µg/ml)
H. pylori ATCC 43504	Amoxicilina	0,016-0,12 (µg/ml)

^a Estos son rangos de control de calidad para la metodología de dilución en agar; no deben utilizarse para controlar los resultados de las pruebas obtenidos con métodos alternativos.

Efectos sobre la Ecología Microbiana del Tracto Gastrointestinal

La disminución de la acidez gástrica provocada por cualquier medio, incluso los inhibidores de la bomba de protones, aumenta el recuento de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter, y posiblemente Clostridium difficile en pacientes internados.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología en adultos

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada de Omeprazol en pacientes con úlcera duodenal activa es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes se produce la cicatrización dentro de las 2 semanas. En aquellos pacientes en los que no se produzca una cicatrización completa después del curso de tratamiento inicial, la curación suele ocurrir luego de un nuevo período de dos semanas de tratamiento. En pacientes con úlcera duodenal y escasa respuesta al tratamiento se recomienda utilizar una dosis de Omeprazol 40 mg/día, alcanzándose generalmente la respuesta esperada dentro de 4 semanas de tratamiento.

Prevención de la recidiva en úlcera duodenal

Para la prevención de recidiva en úlcera duodenal en pacientes H. pylori negativos o cuando su erradicación no fuera posible, la dosis recomendada de Omeprazol es de 20 mg/día. En algunos pacientes una dosis diaria de 10mg

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



puede ser suficiente. En caso de falla terapéutica la misma puede ser incrementada a 40mg/día.

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día. La cicatrización ocurre en la mayoría de los pacientes dentro de las 4 semanas. En aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento. En pacientes con escasa respuesta al tratamiento, se recomienda emplear Omeprazol 40 mg/día alcanzándose la cicatrización generalmente dentro de las 8 semanas.

Prevención de recidiva en úlcera gástrica

Para la prevención de recidiva en pacientes con escasa respuesta al tratamiento la dosis recomendada de Omeprazol es de 20 mg/día. De ser necesario la dosis puede incrementarse a 40mg/día.

Erradicación de H. pylori en el tratamiento de úlcera péptica

La selección de antibióticos para la erradicación de H. pylori debe efectuarse considerando la tolerancia de cada individuo en particular, y las guías y patrones de resistencia microbiana nacionales, regionales y locales.

- Omeprazol 20mg + claritromicina 500mg + amoxicilina 1000mg, cada uno de ellos 2 veces al día durante una semana, ó
- Omeprazol 20mg + claritromicina 250mg (alternativamente 500mg) + metronidazol 400mg (ó 500mg ó tinidazol 500mg) cada uno de ellos 2 veces al día durante una semana ó
- Omeprazol 40mg una vez al día con amoxicilina 500mg y metronidazol 400mg (ó 500mg ó tinidazol 500mg), ambos 3 veces por día durante una semana.

Para cada uno de estos regímenes terapéuticos, el tratamiento debe repetirse si el paciente persiste H. pylori positivo.

Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs

Para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs, la dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación se produce dentro de las 4 semanas. En aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento.

Prevención de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs en pacientes de riesgo

Para la prevención de la úlcera gástrica y duodenal asociada con AINEs en pacientes de riesgo (edad \geq a 60 años, historia previa de úlcera gástrica y duodenal con antecedentes de hemorragia digestiva alta) la dosis recomendada de Omeprazol es de 20mg una vez al día.

Tratamiento de la esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es de 20mg una vez al día. En la mayoría de los pacientes la curación ocurre dentro de las 4 semanas de tratamiento. En

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



aquellos pacientes que no se recuperan completamente después del tratamiento inicial, la curación suele ocurrir durante un período adicional de 4 semanas de tratamiento.

En pacientes con esofagitis severa la dosis recomendada es de 40mg/día y la recuperación suele ocurrir dentro de las 8 semanas.

Tratamiento a largo plazo en pacientes con esofagitis por reflujo cicatrizada

En el tratamiento a largo plazo en pacientes con reflujo esofágico cicatrizados la dosis recomendada de Omeprazol es de 10mg/día. Si fuera necesario la dosis puede incrementarse a 20-40 mg una vez al día.

Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La dosis recomendada es de 20mg una vez al día. Los pacientes pueden responder adecuadamente a la dosis de 10mg/día, por lo tanto la dosis se debería ajustar a cada caso individual.

Si el control de los síntomas no se alcanza luego de 4 semanas de tratamiento con Omeprazol 20mg/día, se recomienda investigar con mayores estudios.

Tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison

En pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis debe ser ajustada a cada caso particular y continuar el tratamiento de acuerdo con la situación clínica. La dosis inicial de Omeprazol recomendada es de 60mg una vez al día. Los pacientes con enfermedad severa y respuesta inadecuada a otros tratamientos, pueden ser efectivamente controlados con Omeprazol 20-120 mg/día como mantenimiento. Cuando la dosis de Omeprazol exceda los 80 mg/día, la misma debe ser dividida y administrarse 2 veces por día.

Posología en Niños

Niños mayores de 1 año de edad y ≥ 10 kg

Tratamiento de reflujo esofágico:

Tratamiento sintomático de acidez y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La posología recomendada es la siguiente:

Edad	Peso	Posología
≥ 1 año de edad	10-20kg	10mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 20mg/día si fuera necesario
≥ 2 años de edad	> 20kg	20mg una vez al día. La dosis puede incrementarse a 40mg/día si fuera necesario

Esofagitis por reflujo: El tiempo de tratamiento es de 4-8 semanas

Tratamiento sintomático de pirosis y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: El tiempo de tratamiento es de 2-4 semanas. Si no se alcanza el control de los síntomas luego de las 2-4 semanas otros estudios deben ser efectuados.

Niños y adolescentes mayores de 4 años de edad

Tratamiento de úlcera duodenal causada por H. pylori:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



La selección de la terapia de combinación más apropiada deben considerar las guías nacionales, regionales y locales de resistencia microbiana, la duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero ocasionalmente puede extenderse hasta 14 días) y el uso apropiado de los agentes antibacterianos. El tratamiento debe ser supervisado por un especialista.

La posología recomendada es la siguiente:

Peso	Posología
15-30kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 10mg, amoxicilina 25 mg/kg peso corporal y claritromicina 7.5 mg/kg peso corporal administrados conjuntamente 2 veces al día durante 1 semana
31-40kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 20mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 7.5 mg/kg peso corporal administrados 2 veces al día durante 1 semana
> 40kg	Combinación de dos antibióticos: Omeprazol 20mg, amoxicilina 1g y claritromicina 500 mg administrados 2 veces al día durante 1 semana

Poblaciones especiales

Función renal afectada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con impedimento en la función renal (ver Farmacocinética)

Función hepática afectada

En pacientes con impedimento de la función hepática la dosis diaria de 10-20mg/día es usualmente suficiente (ver Farmacocinética)

Ancianos (> 65 años de edad)

No se requiere ajustar la dosis en esta población (ver Farmacocinética)

Modo de administración

Se recomienda administrar las cápsulas por la mañana, preferentemente alejadas de los alimentos, debiendo ingerirse enteras con medio vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse o romperse.

Instrucciones para la administración en pacientes con dificultades para tragar y niños con dificultades para beber o deglutir alimentos semi-sólidos

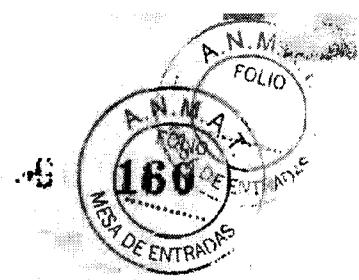
Estos pacientes deben abrir la cápsula y tragar el contenido con medio vaso de agua, o bien de mezclar los microgránulos contenidos en la cápsula con un líquido ligeramente ácido, por ej., jugo de fruta o manzana, o en agua no carbonatada. Los pacientes deben ser advertidos de que la dispersión debe ser ingerida inmediatamente o dentro de los 30 minutos, y mezclada con medio vaso de agua.

Alternativamente los pacientes pueden disolver la cápsula en la boca y tragar los microgránulos con medio vaso de agua. La capa entérica no debe ser masticada.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Uso concomitante con clopidogrel

Se debe evitar el uso concomitante de clopidogrel y Omeprazol. La coadministración de clopidogrel con 80 mg de Omeprazol, el cual inhibe la actividad del sistema enzimático hepático CYP2C19, reduce la activación y la actividad farmacológica de clopidogrel en caso de uso concomitante o del uso con 12 horas de diferencia entre ambos fármacos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Omeprazol, benzimidazoles sustituidos o a algún otro excipiente.

Al igual que otros inhibidores de la bomba de protones, el Omeprazol no debe utilizarse junto con nelfinavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Neoplasia gástrica concomitante: La respuesta sintomática al tratamiento con Omeprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica.

Gastritis atrófica: Se han observado ocasionalmente cuadros de gastritis atrófica en biopsias gástricas de pacientes tratados con Omeprazol a largo plazo.

Fracturas óseas: Gran cantidad de publicaciones de estudios observacionales sugieren que el tratamiento con un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP), como Omeprazol, puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fracturas aumentó en pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis múltiples diarias, y un tratamiento a largo plazo con un IBP (un año o más). Los pacientes deberían recibir la menor dosis efectiva y efectuar el tratamiento más breve posible con un IBP, de acuerdo con la condición para la cual están siendo tratados. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben ser tratados conforme a las guías establecidas (Ver Reacciones Adversas).

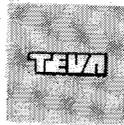
Absorción de vitamina B12: Omeprazol, como todo bloqueador de ácido, puede reducir la absorción de la vitamina B12 (cianocobalamina) debido a hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe considerarse en pacientes con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 en un tratamiento a largo plazo.

Disminución de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel debido al impedimento de la función del CYP2C19 provocada por Omeprazol: Clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria a través de clopidogrel se debe por completo a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede resultar afectado por el uso concomitante de medicamentos, tales como omeprazol, que interfieren con la actividad del CYP2C19. Se debe evitar la coadministración de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



clopidogrel y omeprazol. El uso concomitante de clopidogrel con 80 mg de omeprazol, un IBP que es un inhibidor del CYP2C19, reduce la actividad de clopidogrel, tanto en caso de administrarse concomitantemente como con 12 horas de diferencia entre uno y otro (Ver Interacciones Farmacológicas).

Uso combinado de omeprazol con amoxicilina: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente mortales en pacientes que se encontraban en tratamiento con amoxicilina. Existe mayor probabilidad de que estas reacciones se presenten en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad a penicilina y/o antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar un tratamiento con amoxicilina se debe llevar a cabo un profundo interrogatorio respecto de las reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En caso de una reacción alérgica, se debe discontinuar el tratamiento con amoxicilina e instituir el tratamiento apropiado. Las reacciones anafilácticas serias requieren de un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. El empleo de oxígeno, esteroides por vía intravenosa y el manejo de la vía aérea, incluyendo la intubación, deben ser considerados de acuerdo a su necesidad.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos y su gravedad puede oscilar tanto del cuadro leve al que amenaza la vida. Por consiguiente, resulta importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora intestinal normal del colon y puede generar el sobrecrecimiento de clostridium. Conforme a estudios, una toxina producida por *Clostridium difficile* es la principal causa de la "colitis asociada a antibióticos". Luego de diagnosticar un cuadro de colitis pseudomembranosa, se deben implementar medidas terapéuticas apropiadas. Por lo general, los casos de colitis pseudomembranosa leve responden sólo con a la discontinuación del antibiótico. En los casos moderados a severos, se debe considerar el manejo de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis provocada por *Clostridium difficile*.

Uso concomitante de omeprazol con claritromicina: Claritromicina no debería ser empleada en mujeres embarazadas excepto frente a circunstancias clínicas en las que no existe otro tratamiento alternativo apropiado. En caso de embarazo durante la administración de claritromicina se debe informar al paciente respecto del riesgo potencial para el feto. (Ver Precauciones en el prospecto para claritromicina). La coadministración de omeprazol y claritromicina ha aumentado los niveles plasmáticos de omeprazol, claritromicina y 14-hidroxi-claritromicina (Ver Características Farmacológicas/Propiedades). Se encuentra contraindicado el uso concomitante de claritromicina con cisaprida y pimozida.

Hipomagnesemia: Se reportaron casos de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Omeprazol por lo menos durante tres meses y en la mayoría de los casos durante un año. Se pueden presentar síntomas graves de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular que se presentan de forma insidiosa y son desapercibidos. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la administración de magnesio y la discontinuación del IBP. Para pacientes que van a ser sometidos a un tratamiento prolongado o que toman IBP junto a Digoxina o drogas que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar con el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Interferencia con las pruebas de laboratorio: El nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con Omeprazol se debe discontinuar durante al menos 5 días previos a las mediciones de CgA. Si los niveles de CgA y gastrina no volvieron a su rango inicial, repetir los ensayos 14 después de la discontinuación del tratamiento.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE): Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos infrecuentes de SCLE. Si ocurren estas lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas a la luz solar, y están acompañadas de artralgia, el paciente debe recibir atención médica y el médico debe considerar suspender la terapia con Omeprazol. Un SCLE luego de un tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones, puede aumentar el riesgo de SCLE con el uso de otros IBP.

Uso de otros IBP: El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a un leve riesgo aumentado de infecciones gastrointestinales como Salmonella y Campylobacter.

Como en todos los tratamientos a largo plazo, especialmente cuando se excede un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia regular. Los pacientes con síntomas recurrentes a largo plazo de indigestión o acidez deben consultar a su doctor a intervalos regulares. Especialmente, los pacientes mayores de 55 años que consumen diariamente cualquier medicamento de venta libre (que no necesitan prescripción médica) para la indigestión o acidez deben informar a su doctor. Se debe instruir a los pacientes a consultar a su doctor si:

- han tenido úlcera gástrica previamente o fueron sometidos a una cirugía gastrointestinal
- están bajo continuo tratamiento sintomático de indigestión o acidez durante 4 semanas o más.
- presentan ictericia o enfermedad hepática severa.
- son mayores de 55 años de edad con síntomas nuevos o recientemente cambiados.

Los pacientes no deben tomar Omeprazol como medicamento preventivo.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Embarazo: Los resultados de tres estudios epidemiológicos prospectivos (más de 1000 resultados expuestos) no indican reacciones adversas de Omeprazol sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. Se puede utilizar Omeprazol durante el embarazo.

Lactancia: El Omeprazol se excreta en la leche materna, pero no es probable que afecte al niño cuando se utilizan dosis terapéuticas,

Uso pediátrico: El uso de Omeprazol en niños y adolescentes de 1 a 16 años para el tratamiento de ERGE está avalado por: a) la extrapolación de resultados de estudios adecuados y controlados que respaldan la aprobación Omeprazol en adultos, y b) estudios de seguridad y farmacocinética realizados en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y efectividad de Omeprazol para el tratamiento de ERGE en pacientes menores a 1 año de edad. Tampoco se ha establecido la seguridad y efectividad de Omeprazol para otro uso pediátrico.

Uso geriátrico: Omeprazol fue administrado en más de 2000 sujetos ancianos (>65 años) en ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos y Europa. No hubo diferencias en la seguridad y efectividad entre los sujetos ancianos y los más jóvenes. Otros antecedentes clínicos reportados no han identificado diferencias en la respuesta entre los sujetos ancianos y los más jóvenes, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos sujetos más ancianos. Estudios farmacocinéticos han demostrado que la tasa de eliminación disminuyó de alguna manera en los ancianos y que la biodisponibilidad aumentó. El clearance plasmático de Omeprazol fue de 250 ml/min (alrededor de la mitad del valor en los voluntarios jóvenes) y su vida media promedió la hora, alrededor de 2 veces la vida media de los voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos.

Deterioro Hepático: Se sugiere considerar una reducción de dosis, particularmente en casos de mantenimiento de la cicatrización de la esofagitis erosiva.

Deterioro Renal: No es necesaria una reducción de dosis en estos casos.

Población Asiática: Se sugiere considerar una reducción de dosis, particularmente en casos de mantenimiento de la cicatrización de la esofagitis erosiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: Es probable que Omeprazol no afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden aparecer reacciones adversas al fármaco tales como mareo y alteraciones visuales (ver Reacciones adversas). Si ocurrieran, los pacientes no deberían conducir o utilizar máquinas.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de Omeprazol sobre la farmacocinética de otras sustancias activas:

Sustancias activas con absorción dependiente del pH:

La acidez intragástrica disminuida durante el tratamiento con omeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de las sustancias activas con una absorción gástrica dependiente del pH.

Nelfinavir, atazanavir:

Los niveles plasmáticos de nelfinavir y atazanavir disminuyen en caso de co-administración con Omeprazol. La administración concomitante de Omeprazol con nelfinavir está contraindicada (ver Contraindicaciones). La co-administración de Omeprazol (40 mg una vez al día) redujo la exposición media de nelfinavir en aproximadamente 40% y la exposición media del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en aproximadamente 75-90%. La interacción también puede implicar la inhibición de CYP2C19. No se recomienda la administración concomitante de Omeprazol con atazanavir (ver Advertencias y precauciones). La administración concomitante de Omeprazol (40 mg una vez al día) y atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución del 75% de la exposición de atazanavir. El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de Omeprazol sobre la exposición de atazanavir. La co-administración de Omeprazol (20 mg una vez al día) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una disminución de aproximadamente 30% en la exposición de atazanavir comparado con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día.

Digoxina:

El tratamiento concomitante con Omeprazol (20 mg una vez al día) y Digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de Digoxina en un 10%. La toxicidad de Digoxina fue rara vez reportada. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra Omeprazol en altas dosis en ancianos. Se debe reforzar el control terapéutico farmacológico de digoxina.

Clopidogrel:

Los resultados de estudios en sujetos sanos demostraron una interacción farmacocinética (PK)/farmacodinamia (PO) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg de dosis de mantenimiento diaria) y omeprazol (80 mg por vía oral diario) resultando una exposición reducida al metabolito activo de clopidogrel en un 46% y una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en un 16%. Los datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de una interacción PK/PD de Omeprazol en términos de eventos cardiovasculares mayores han sido reportados tanto de estudios observacionales como clínicos. Como precaución, el uso concomitante de Omeprazol y clopidogrel debe evitarse (ver Advertencias y precauciones).

Otras sustancias activas:


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



La absorción de posaconazol, erlotinib, ketoconazol e itraconazol se reduce de forma significativa, por lo que la eficacia clínica puede verse deteriorada. Se debe evitar la administración concomitante con posaconazol y erlotinib.

Sustancias activas metabolizadas por CYP2C19:

El Omeprazol es un inhibidor moderado de CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del Omeprazol. Por lo tanto, el metabolismo de las sustancias activas concomitantes también metabolizadas por CYP2C19 puede disminuir y la exposición sistémica a estas sustancias puede aumentar. Como ejemplos de dichos fármacos son R-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, cilostazol, diazepam y fenitoína.

Cilostazol:

El Omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos sanos en un estudio cruzado, aumentó la Cmax y el AUC de cilostazol en un 18% y 26%, respectivamente, y las de uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

Fenitoína:

Se recomienda monitorear la concentración plasmática de fenitoína durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con Omeprazol y, si se realiza un ajuste de la dosis de fenitoína, debe monitorearse y realizarse un posterior ajuste de la dosis al finalizar el tratamiento con Omeprazol.

Mecanismo desconocido:

Saquinavir:

La administración concomitante de Omeprazol con saquinavir/ritonavir resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de aproximadamente un 70% de saquinavir y se asoció a una buena tolerancia en pacientes infectados con VIH.

Tacrolimus:

Se ha reportado que la administración concomitante de Omeprazol puede aumentar los niveles séricos de tacrolimus. Se recomienda reforzar el control de las concentraciones de tacrolimus así como también de la función renal (clearance de creatinina) y ajustar la dosis de tacrolimus en caso que fuera necesario.

Metotrexato:

Se ha reportado sobre el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra concomitantemente con inhibidores de la bomba de protones. Se debe considerar un retiro temporario de Omeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Efectos de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de Omeprazol:

Inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4:

Debido a que el Omeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, las sustancias activas conocidas por inhibir las enzimas CYP2C19 o CYP3A4 (como la claritromicina y el voriconazol) pueden llevar a un aumento de los niveles séricos del Omeprazol al disminuir su tasa de metabolismo. El tratamiento concomitante con voriconazol ha resultado en un aumento de la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



exposición al Omeprazol en más del doble. Como las dosis altas de Omeprazol han sido bien toleradas, generalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave y si está indicado un tratamiento a largo plazo.

Inductores de CYP2C19 y/o CYP3A4:

Los principios activos conocidos por inducir a las enzimas CYP2C19 o CYP3A4, o ambas (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden disminuir los niveles séricos de Omeprazol al aumentar el metabolismo del Omeprazol.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10% de los pacientes) son cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas / vómitos.

Las siguientes reacciones adversas farmacológicas han sido identificadas o sospechadas en programas de ensayos clínicos para Omeprazol y post-comercialización. Ninguna se relacionó con la dosis. Las reacciones adversas que se detallan a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órganos y Sistemas (COS).

Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raro ($< 1/10.000$), Desconocido (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raro: Leocopenia, trombocitopenia.

Muy raro: Agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Raro: Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo fiebre, angioedema y reacción / shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Raro: Hiponatremia.

Desconocido: Hipomagnesemia, hipomagnesemia grave puede resultar en hipocalcemia. Hipomagnesemia también puede asociarse con hipokalemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: Insomnio.

Raro: Agitación, confusión, depresión.

Muy raro: Agresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Cefalea.

Poco frecuente: Mareo, parestesia, somnolencia.

Raro: Disgeusia.

Trastornos oculares:

Raro: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



Poco frecuente: Vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas / vómitos.

Raro: Boca seca, estomatitis, candidiasis gastrointestinal.

Desconocido: Colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas.

Raro: Hepatitis con o sin ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuente: Dermatitis, prurito, rash, urticaria.

Raro: Alopecia, fotosensibilidad.

Muy raro: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: Fractura de cadera, muñeca o columna.

Raro: Artralgia, mialgia.

Muy raro: Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Raro: Nefritis intersticial.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Muy raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Poco frecuente: Malestar, edema periférico.

Raro: Aumento de sudoración.

Población pediátrica:

Se ha evaluado la seguridad del Omeprazol en un total de 310 niños entre 0 y 16 años de edad con enfermedades relacionadas con la acidez. Existen datos limitados sobre la seguridad a largo plazo en 46 niños que recibieron tratamiento de mantenimiento con Omeprazol durante un estudio clínico por esofagitis erosiva severa durante un periodo de hasta 749 días. El perfil de reacciones adversas en general fue el mismo que para los adultos tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo. No se dispone de datos a largo plazo sobre los efectos del tratamiento con Omeprazol en la pubertad y el crecimiento.

SOBREDOSIS

La información sobre los efectos de la sobredosis con Omeprazol en humanos es limitada. En la literatura, se han descrito dosis de hasta 560 mg y se han recibido ocasionalmente reportes de dosis únicas orales de hasta 2.400 mg de Omeprazol (120 veces la dosis clínica habitualmente recomendada). Se han

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



reportado náuseas, vómitos, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefaleas. También se describieron casos aislados de apatía, depresión y confusión. Los síntomas descritos en relación con la sobredosis de Omeprazol han sido transitorios y no se reportaron resultados serios. La tasa de eliminación no se modificó (cinética de primer orden) con dosis aumentadas. El tratamiento es sintomático en caso de que fuera necesario.

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 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 cápsulas, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.345.

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-24057256-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Octubre de 2017

Referencia: 5931-17-3 PACIENTE PROCELAC CERT 44345

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.12 14:32:43 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.12 14:32:45 -03'00'