



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 0402

BUENOS AIRES, 20 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012112-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto ORGESTRIOL / ESTRIOLO, forma farmacéutica y concentración: ÓVULOS VAGINALES, ESTRIOLO 0,5 mg, autorizado por el Certificado N° 36.820.

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

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

B,

B



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

0 4 0 2

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 41 a 56, 57 a 72 y 73 a 95, desglosando de fojas 41 a 56, y los rótulos de fojas 90 a 95, desglosando de fojas 90 a 91, para la Especialidad Medicinal denominada ORGESTRIOL / ESTRIOL, forma farmacéutica y concentración: ÓVULOS VAGINALES, ESTRIOL 0,5 mg, propiedad de la firma ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.820 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.


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

Expediente N° 1-0047-0000-012112-11-6

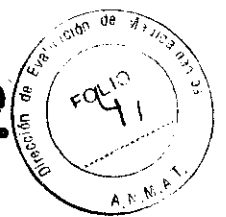
DISPOSICIÓN N°

0 4 0 2

nc


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

0402



PROYECTO DE PROSPECTO

ORGESTRIOL®

ESTRIOL

0.5 mg

Óvulos

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada óvulo contiene:

Estriol 0,5 mg

Excipiente:

Witepsol S58 c.s.p. 2,5 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estrogenoterapia.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.
- Tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.
- Ayuda diagnóstica en el caso de un frotis cervical atrófico dudoso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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

ORGESTRIOL óvulos contiene la hormona femenina natural estriol. A diferencia de otros estrógenos, la acción del estriol es corta debido a que sólo tiene un breve

ORGANON ARGENTINA S.A. Q.I.C.
 Dr. HECTOR M. CASABIS
 APOTECARIO

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
 Dr. Anibal Santucho
 Co-Director Técnico
 M.N. N° 15954

tiempo de retención en los núcleos de las células endometriales. El estriol reemplaza la pérdida de producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas menopáusicos. El estriol es particularmente efectivo en el tratamiento de síntomas urogenitales. En caso de atrofia del tracto urogenital inferior, el estriol induce la normalización del epitelio urogenital y ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico en la vagina. Como consecuencia, aumenta la resistencia de las células epiteliales urogenitales a la infección e inflamación reduciendo síntomas vaginales como dispareunia, sequedad, prurito, infecciones vaginales y urinarias, trastornos miccionales e incontinencia urinaria leve.

Información de los estudios clínicos

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

Farmacocinética

La administración intravaginal de estriol asegura una óptima disponibilidad en el sitio de acción. El estriol se absorbe también hacia la circulación general, como lo muestra una elevación aguda en los niveles plasmáticos de estriol no conjugado.

Los niveles plasmáticos pico se alcanzan luego de 1 – 2 horas de aplicación. Después de la aplicación vaginal de 0,5 mg de estriol, la $C_{máx}$ es de aproximadamente 100 pg/mL, la $C_{mín}$ es de aproximadamente 25 pg/mL y la $C_{promedio}$ es de aproximadamente 70 pg/mL. Después de 3 semanas de administración diaria de 0,5 mg de estriol por vía vaginal, la $C_{promedio}$ disminuye a 40 pg/mL.

Casi todo el estriol (90%) está unido a la albúmina plasmática, y a diferencia de otros estrógenos, el estriol apenas se liga a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo del estriol consiste principalmente en

ORGANON ARGENTINA S.A.U.I. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APROBADO

Organon Argentina S.A.U.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

la conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática. El estriol, siendo un producto metabólico final, es principalmente excretado por vía urinaria en su forma conjugada. Sólo una pequeña parte ($\pm 2\%$) se excreta por vía fecal, principalmente como estriol no conjugado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Para atrofia del tracto urogenital inferior:

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

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

1 óvulo por día en las 2 semanas previas a la cirugía; 1 óvulo 2 veces por semana en las 2 semanas posteriores a la cirugía.

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

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

ORGESTRIOL ÓVULOS debe colocarse intravaginalmente antes de acostarse a la noche.

La dosis que se omita deberá ser administrada tan pronto se lo recuerde, a menos que se dé cuenta del olvido el día de la dosis siguiente. En este último caso, deberá saltar la dosis omitida y continuar con el esquema posológico normal.

Nunca se deben administrar dos dosis el mismo día.

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

En mujeres que no reciben HRT o en mujeres que cambian de un producto de HRT combinado continuo, el tratamiento con Orgestriol puede ser iniciado cualquier día.

Las mujeres que cambian de un régimen cíclico de HRT deberán comenzar el tratamiento con Orgestriol una semana luego de finalizado el ciclo.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance de los beneficios y de los riesgos para estas mujeres podría ser más favorable que en las mujeres mayores.

Examen / seguimiento médico

- Antes de iniciar o reinstaurar la HRT, se deberá confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. El examen físico (incluyendo pélvico y mamario) deberá ser orientado por dichos antecedentes y por las contraindicaciones y las advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos, cuya frecuencia y naturaleza se adaptarán a cada mujer. Se deberá informar a la paciente acerca de qué cambios en la mama deberá informar a su médico o enfermera (ver 'Cáncer de mama' más adelante). Las investigaciones, incluyendo herramientas de imágenes apropiadas, por ej. mamografía, deberán realizarse de acuerdo con las prácticas de screening actualmente aceptadas, modificadas según las necesidades clínicas del individuo.

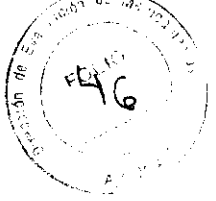
Condiciones que requieren supervisión

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

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

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

Organon Argentina S.A. Q.I. y C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954



- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para la interrupción inmediata del tratamiento:

- El tratamiento deberá ser discontinuado si se descubre una contraindicación y en las siguientes situaciones:
 - Ictericia o deterioro de la función hepática
 - Aumento significativo de la presión arterial
 - Aparición de cefalea tipo migrañosa
 - Embarazo

Hiperplasia endometrial y carcinoma

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

Cáncer de mama

- La HRT puede aumentar la densidad mamográfica. Esto puede complicar la detección radiológica del cáncer de mama. Los estudios clínicos informaron que la

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

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

probabilidad de desarrollar mayor densidad mamográfica era más bajo en mujeres tratadas con estriol que en mujeres tratadas con otros estrógenos.

- La evidencia general sugiere un incremento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres en HRT con estrógeno-progestágeno combinados y posiblemente también en HRT sólo con estrógenos, que es dependiente de la duración de la HRT.

Terapia de estrógeno-progestágeno combinados

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

Terapia solamente de estrógenos

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

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

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

Cáncer de Ovario

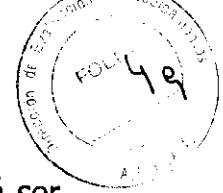
El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos 5 – 10 años) de productos de HRT con estrógeno solo ha sido asociado con un riesgo levemente mayor de cáncer de ovario (ver Reacciones Adversas). Algunos estudios, incluyendo el estudio Iniciativa de Salud para las Mujeres (WHI), sugieren que el uso a largo plazo de productos combinados de HRTs podría conferir un riesgo similar, o levemente menor (ver Reacciones Adversas). Es incierto si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Orgestriol) confiere un riesgo diferente que el de los productos con estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

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

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deberán considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV luego de una cirugía. Cuando la inmovilización prolongada es probable después de una cirugía electiva se recomienda suspender

0402



temporalmente la HRT cuatro a seis semanas antes. El tratamiento no deberá ser reiniciado hasta que la mujer haya recuperado la movilidad por completo.

- Si Orgestriol es utilizado para la indicación " Tratamiento pre- y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal", se debe considerar un tratamiento profiláctico en contra de la trombosis.
- En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, se podría llevar a cabo un screening luego de un cuidadoso asesoramiento acerca de sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos son identificados por screening). Si se identifica un defecto trombofílico que segrega con trombosis en miembros familiares, o si el defecto es "severo" (por ej., deficiencia de antitrombina, proteína S, o proteína C, o una combinación de estos defectos), la HRT es contraindicada.
- Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante requieren consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio del uso de HRT.
- Si se desarrolla TEV después de iniciar el tratamiento con Orgestriol, el fármaco deberá ser discontinuado. Se deberá indicar a las pacientes que se comuniquen con sus médicos inmediatamente cuando perciban un síntoma tromboembólico potencial (por ej., edematización dolorosa de una pierna, dolor torácico repentino, disnea).

Arteriopatía coronaria (AC)

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

Terapia de estrógeno-progestágeno combinados

El riesgo relativo de AC durante el uso de HRT con estrógeno-progestágeno combinados es levemente mayor. Como el riesgo absoluto de la línea basal de AC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extras de CA debido al

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

Organon Argentina S.A. Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con una edad más avanzada.

Solamente estrógeno

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

Stroke isquémico

- Las terapias de estrógeno-progestágeno combinados y de estrógeno solo se asocian con un aumento de hasta 1.5 veces en el riesgo de stroke isquémico. El riesgo relativo no se modifica con la edad o el lapso de tiempo desde transcurrida la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de stroke en mujeres que usan HRT aumentará con la edad (ver Reacciones Adversas).

Otras condiciones

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, y por lo tanto las pacientes con disfunción cardíaca o renal deberán ser observadas cuidadosamente.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas, sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- El uso de productos de HRT no mejora la función cognitiva. Existe cierta evidencia de un aumento del riesgo de demencia probable en mujeres que comienzan a utilizar de forma continua HRT combinada o sólo de estrógenos después de los 65 años de edad.

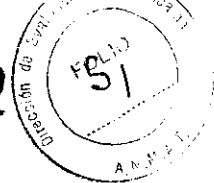
INTERACCIONES

No se han informado ejemplos de interacciones entre Orgestriol y otros medicamentos en la práctica clínica. Aunque los datos son limitados, pueden ocurrir interacciones entre Orgestriol y otros productos medicinales. Con el uso de

ORGESTRIOL ARGENTINA S.A.Q.I.C. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
AFIDUADO

ORGESTRIOL ARGENTINA S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0402



anticonceptivos orales combinados se han descripto las siguientes interacciones, las cuales también pueden ser relevantes para Orgestriol.

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

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

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

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

USO DURANTE EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Clase sistema órgano	Reacciones adversas*
Trastornos generales y condiciones en el sitio	Irritación y prurito en el sitio de aplicación

Handwritten initials

ORGANISMO ARGENTINO S.A.Q.I.C. y C.
Dr. HECTOR M. CASADO
APODERADO

Organismo Argentino S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954



de administración	
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	Molestia y dolor en las mamas

*MedDRA versión 9.1

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

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

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

Riesgo de Cáncer de mama

- Se informó un incremento de hasta 2 veces mayor del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres en terapia con estrógeno-progestágeno combinados por más de 5 años.
- Cualquier incremento en el riesgo en usuarias en terapia con estrógeno solo es sustancialmente menor que el observado en usuarias tomando combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo es dependiente de la duración del uso (ver Advertencias y Precauciones).

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

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

- Se presentan debajo los resultados del mayor ensayo controlado con placebo, randomizado, (estudio WHI), y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

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

Rango de edad (años)	Casos adicionales cada 1000 pacientes nunca usuarias de HRT en un período superior a 5 años*	Proporción de Riesgo#	Casos adicionales cada 1000 usuarias de HRT en un período superior a 5 años (IC 95%)
HRT de estrógeno solo			
50-65	9-12	1.2	1 - 2 (0 - 3)
Estrógeno-progestágeno combinados			
50-65	9-12	1.7	6 (5 - 7)

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

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

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

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

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

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

• Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de HRT con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno combinados, ha sido asociado con un riesgo levemente mayor de cáncer de ovario.

En el Estudio del Millón de Mujeres, 5 años de HRT resultaron en un caso extra cada 2500 usuarias.

• Riesgo de tromboembolismo venoso

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

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

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

* Estudio en mujeres sin útero.

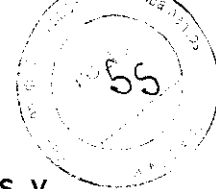
• Riesgo de arteriopatía coronaria

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

• Riesgo de stroke isquémico

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

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración de uso, pero como el riesgo basal de stroke es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo general de



stroke en mujeres que usan HRT aumentará con la edad (ver Advertencias y Precauciones).

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

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

* no se realizó diferenciación entre stroke isquémico y hemorrágico.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar al abrigo de la luz, a temperatura entre 2 °C y 25 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.C.
Dr. FÉLIX M. CASADO
MENDOZA

Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

PRESENTACIÓN

Envases con 5, 10, 15 y 100 óvulos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.820

Elaborado por CREAPHARM GANNAT S.A.

Zone Industriale Le Malcourlet 03800 Gannat,

Francia

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

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

Director Técnico: Dr. Angel M. Sacramone, Farmacéutico

Última Revisión ANMAT:

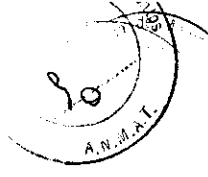
RA 1750 OS S5 (REF 5.0)

[Handwritten marks]

[Handwritten signature]
ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. HECTOR M. CASADO
AFILIADO

[Handwritten signature]
Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954

0402



PROYECTO DE RÓTULOS

ORGESTRIOL®

ESTRIOL

0.5 mg

5 Óvulos*

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada óvulo contiene:

Estriol 0,5 mg

Excipiente:

Witepsol S58 c.s.p. 2,5 g

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar al abrigo de la luz, a temperatura entre 2 °C y 25 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.820

Elaborado por CREAPHARM GANNAT S.A.

Zone Industriale Le Malcourlet 03800 Gannat,

Francia.

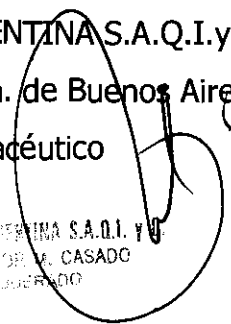
Importado y Comercializado por ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I.y C.

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

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone, Farmacéutico

Handwritten mark on the left margin.

ORGANON ARGENTINA S.A.Q.I. y C.
DR. ANGELO M. CASADO
FARMACÉUTICO



Organon Argentina S.A.Q.I.C.
Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954



Lote:

Vto.:

* Mismo texto para presentaciones conteniendo 10, 15 y 100 óvulos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

2

ARGENTINA S.A.Q.I.C.
CALLE M. CANAJO
BUENOS AIRES

Dr. Anibal Santucho
Co-Director Técnico
M.N. N° 15954