República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8591-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Noviembre de 2021

Referencia: EX-2021-75604587-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-75604587-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ORGESTRIOL / ESTRIOL, Forma farmacéutica y concentración: CREMA VAGINAL, ESTRIOL 1 mg/g; aprobado por Certificado N° 36.820.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ORGESTRIOL / ESTRIOL, Forma farmacéutica y concentración: CREMA

VAGINAL, ESTRIOL 1 mg/g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-102351909-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-102352058-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.820 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 los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-75604587-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.17 16:27:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.17 16:27:14 -03:00

Proyecto de prospecto

Orgestriol

Estriol

1 mg/g

Crema vaginal

Industria Alemana Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada gramo contiene:

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

Excipientes:

Eutanol G. . . . . 50,0 mg

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

Glicerina. . . . . 120 mg

Alcohol cetílico. . . . . .. .36,70 mg

Alcohol estearílico. . . . . .88,4 mg

Polisorbato 60. . . . . 32,4 mg

Estearato de sorbitano. . . . . 7,6 mg

Ácido láctico. . . . . .. 4,0 mg

Clorhidrato de Clorhexidina 100%. . . . . ……0,10 mg

Agua destilada c.s.p. . . . . ……1,0 g

Hidróxido de sodio 4 N c.s.p. pH 4

USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos vaginales:

- Tratamiento de los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento pre y postoperatoria en mujeres posmenopáusicas en cirugía vaginal.
- Tratamiento complementario en caso inflamaciones vaginales de diferente origen.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Estrógenos. Estrógenos naturales y semisintéticos, puros.
Código ATC: G03CA04.

Mecanismo de acción

ORGESTRIOL CREMA contiene la hormona femenina natural estriol. Al contrario que otros estrógenos, estriol es un estrógeno de acción breve. Sustituye la falta de producción estrogénica. En caso de atrofia vaginal, el estriol aplicado por vía vaginal induce la normalización del epitelio urogenital y ayuda a restaurar la microflora normal y el pH fisiológico de la vagina.

Tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos vaginales:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El estrógeno aplicado por vía vaginal alivia los síntomas de la atrofia vaginal debido a la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.

Información de los ensayos clínicos

• El alivio de los síntomas vaginales se produjo durante las primeras semanas de tratamiento.

• Con poca frecuencia se ha informado de sangrado vaginal tras el tratamiento con Orgestriol.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La administración vaginal de estriol asegura una disponibilidad óptima en el lugar de acción. Estriol también se absorbe a la circulación general, y esto se demuestra por el de los niveles plasmáticos de estriol no conjugado.

Distribución

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1-2 horas de la aplicación.

Tras 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 vaginal,

la $C_{promedio}$ disminuye a 40 pg/ml.

En un estudio clínico, 12 semanas después de la administración de estriol crema, los niveles plasmáticos medios medidos 12 horas después de la administración fueron 8,5 pg/ml (rango intercuartil [RIQ], 3,3-24,3).

Tras una media de 21 meses (RIQ, 9,2-38,4) administrándose tres veces por semana, los niveles séricos de estriol en grupo crónico fueron de 5,5 pg/ml (RIQ, 1,9-10.2)

Biotransformación

Casi todo el estriol (90%) se fija a la albúmina plasmática y a diferencia de otros estrógenos, apenas se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo de estriol consiste principalmente en conjugación y desconjugación durante la circulación enterohepática.

Eliminación

El estriol, ya que es un producto metabólico final, se excreta principalmente por la orina en su forma conjugada.

Únicamente una pequeña parte (± 2%) se excreta por las heces, principalmente como estriol no conjugado.

Datos preclínicos sobre seguridad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Debido a las marcadas diferencias entre las especies de animales de ensayo entre sí, así como en relación con los humanos, los resultados de ensayos con estrógeno realizado en animales solo disponen de un valor predictivo limitado para la aplicación en personas.
En animales de ensayo el estriol y otros estrógenos tras la administración sistémica ya demostró un efecto embrioletal en dosis relativamente bajas. Se observaron malformaciones del tracto urogenital y la feminización de fetos de sexos masculino.
No se dispone de datos preclínicos para la aplicación vaginal de estriol.
Los datos preclínicos provenientes de estudios convencionales respecto de la toxicidad crónica, la genotoxicidad y el potencial cancerígeno no demostraron riesgos especiales para los humanos, salvo aquellos que ya se han descrito en otros capítulos de la Información Técnica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Orgestriol 1 mg crema es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas.

Posología

• Para la atrofia del tracto génito-urinario bajo:

Durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), 1 vez por día 0,5 mg de estriol intravaginal, y luego una reducción paulatina de la dosis en función del alivio de los síntomas, hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 2 veces por semana 0,5 mg de estriol)

• Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

1 aplicación (0,5 mg de estriol) por día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación.

• Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau):

1 aplicación (0,5 mg de estriol) cada segundo día en la semana previa a la realización del siguiente frotis.

0,5 mg de crema vaginal (=1 contenido del aplicador) contienen 0,5 mg de estriol.

Aplicación cutánea:

Para la aplicación cutánea debe usarse en las primeras 3 semanas de tratamiento 1 vez por día aproximadamente 0,5 g de crema vaginal, a continuación 2 veces por semana aproximadamente 0,5 g de crema vaginal.

En caso de olvido de una aplicación

Para la aplicación diaria dentro de las primeras (2 a) 3 semanas de tratamiento:

Si la falta de aplicación no se advierte hasta el día siguiente, esta no debe recuperarse. En este caso, continúe con el régimen de dosificación como de costumbre.

Si se utiliza 2 veces por semana:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si, durante el tratamiento de dos veces por semana, se olvida aplicar el medicamento a la hora que se había seleccionado, deberá realizarse lo antes posible.

Tipo y duración de la aplicación

De manera óptima Orgestriol 1 mg crema se utiliza por la noche antes de acostarse, introduciéndola profundamente por vía intravaginal con la ayuda del aplicador, o aplicándola externamente en las zonas afectadas de la piel de la región genital.

Tanto para el inicio como para la continuación del tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la duración más corta posible de la terapia (véase también la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Con Orgestriol 1 mg crema, la exposición sistémica al estriol, cuando se utiliza 2 veces por semana, se mantiene cerca del rango normal posmenopáusico. No se recomienda añadir un progestágeno (pero véase la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En las mujeres que no utilizan THS o en las que cambian de THS combinada continua, el tratamiento con Orgestriol 1 mg crema puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian de tratamiento hormonal cíclico deben comenzar el tratamiento con Orgestriol una semana después del final del ciclo de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

• Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.

• Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. Cáncer de endometrio)

• Hemorragia vaginal no diagnosticada

• Hiperplasia de endometrio no tratada

• Tromboembolismo venoso o antecedentes del mismo (sobre todo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)

• Alteración trobofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina, ver sección Advertencias y Precauciones)

• Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ej., angina, infarto del miocardio)

• Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas

• Porfiria

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

• Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios. La THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.
Solo se dispone de datos limitados sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Pero, dado que el riesgo absoluto es menor en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Reconocimiento y controles médicos

Antes de iniciar o reinstaurar una terapia hormonal de sustitución, se debe confeccionar una historia clínica personal y familiar completa. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica, así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la terapia hormonal de sustitución. Se recomienda realizar exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver ¨Cáncer de mama¨ más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imágenes apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.
Las infecciones vaginales deben ser tratadas específicamente con Ovestin 1mg crema antes de comenzar una terapia.

Condiciones que requieren supervisión

Si se produce cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente, y/o se ha agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal anterior, la paciente deberá ser supervisada cuidadosamente. Se deberá tener en cuenta que estas condiciones pueden incurrir o agravarse durante el tratamiento con Orgestriol, en particular:
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometrosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver más adelante)
- Factores de riesgo para tumores estrógenos-dependientes, por ej., familiar en primer grado para cáncer de mama
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (por ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (severa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial /ver más adelante)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Página 5 de 15
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razones para la inmediata suspensión de la terapia

Deberá interrumpirse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- ictericia o deterioro de la función hepática
- aumento significativo en la presión arterial
- aparición por primera vez de cefalea tipo migraña
- embarazo

Hiperplasia y carcinoma endometrial

- En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta cuando los estrógenos sistémicos se administran solos durante períodos prolongados.
- Para Orgestriol 1 mg crema la exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana. No se recomienda añadir un progestágeno.
- La seguridad endometrial a largo plazo (más de un año) o de uso repetido de los estrógenos administrados por vía vaginal local es incierta. Por lo tanto, si se repite, el tratamiento debe ser revisado al menos una vez al año.
- La estimulación estrogénica sin oposición puede conducir a una transformación premaligna o maligna en los focos residuales de endometriosis. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utiliza este producto en mujeres que se han sometido a una histerectomía debido a endometriosis, especialmente si se sabe que tienen endometriosis residual.
- Si aparece sangrado o manchado en cualquier momento del tratamiento, se debe investigar el motivo. Esto puede incluir una biopsia endometrial para excluir una neoplasia endometrial maligna.

Para evitar la estimulación del endometrio, no debe superarse la dosis mencionada en la sección Posología y forma de administración (0,5 mg 1 vez al día) y no debe utilizarse durante más de unas semanas (máximo 4 semanas).

Un estudio epidemiológico ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de estriol aplicado por vía oral, pero no por vía vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Este riesgo aumentaba con la duración del tratamiento y desaparecía al año de terminarlo. El aumento del riesgo afectaba a los tumores menos invasivos y altamente diferenciados.

Los siguientes riesgos se han asociado a la THS sistémica y se aplican en menor medida a Orgestriol 1 mg crema, en la que la exposición sistémica al estriol, cuando se utiliza 2 veces por semana, se mantiene cerca del rango posmenopáusico normal. Sin embargo, deben considerarse para un uso prolongado o repetido.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cáncer de mama

Las pruebas disponibles indican un aumento general del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que utilizan combinaciones **sistémicas** de estrógenos y progestágenos, en función de la duración del uso. Esto también puede ser cierto para la TRH **sistémica** con monopreparados de estrógeno.

El aumento del riesgo se hace evidente después de unos años de uso, pero vuelve al riesgo de referencia correspondientes a la edad unos pocos años (no más tarde de cinco) después de terminar el tratamiento.

La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos provoca un aumento de la densidad mamaria en la mamografía, lo que puede ser perjudicial para el diagnóstico radiológico del cáncer de mama.

Los estudios clínicos demostraron que la probabilidad de desarrollar una mayor densidad mamaria en la mamografía, lo que puede ser perjudicial para el diagnóstico radiológico del cáncer de mama.

Los estudios clínicos demostraron que la probabilidad de desarrollar una mayor densidad mamaria en la mamografía era menor en las pacientes tratadas con estriol que en las tratadas con otros estrógenos.

No se sabe si Orgestriol 1 mg crema conlleva el mismo riesgo, en varios estudios de casos y controles, el estriol no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama, a diferencia de otros estrógenos. Sin embargo, aún se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos. Por lo tanto, es importante que el riesgo de un diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se compare con los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho menos frecuente que el de mama.

La evidencia epidemiológica de un gran meta-análisis sugiere un ligero aumento del riesgo en las mujeres que utilizan una terapia de estrógeno monofármaco como parte de la TRH sistémica, que es evidente dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de la interrupción del tratamiento.

Tromboembolismo venoso

• La THS sistémica se asocia con un riesgo 1.3 – 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La TEV es más probable que se produzca en el primer año de la THS que después (ver efectos adversos)

• Las pacientes con trombofilia conocida tienen un mayor riesgo de TEV. La THS puede aumentar este riesgo y, por tanto, está contraindicado en estos pacientes (véase la sección Contraindicaciones)

• Los factores de riesgo de TEV generalmente aceptados son el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, la inmovilización prolongada, obesidad significativa (Índice de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Masa Corporal IMC >30 kg/m^2), embarazo/puerperio, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las varices en la ETV.

Al igual que con todos los pacientes postoperatorios, hay que tener en cuenta las medidas preventivas para evitar la ETV después de la cirugía. En los casos de inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda suspender la THS durante 4 a 6 semanas antes de la intervención.

El tratamiento no debe reanudarse hasta que la mujer esté totalmente movilizada

• Si se utiliza Orgestriol para el pre y el postoperatorio de la cirugía vaginal, debe considerarse el tratamiento profiláctico de la trombosis.

• En las mujeres sin antecedentes de TEV, pero con familiares de primer grado que desarrollaron TEV a una edad temprana, se puede considerar el cribado de trombofilia. (Sólo se identificará un subconjunto de defectos que conducen a la trombofilia). Si se identifica un defecto trombofílico y también hay trombosis conocidas en familiares, o si el defecto es grave (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S y/o proteína C, o una combinación de estos defectos), está contraindicada la THS.

• En pacientes con tratamiento anticoagulante a largo plazo, debe sopesarse cuidadosamente la relación beneficio-riesgo antes de utilizar la THS.

• Si la TEV se desarrolla tras el inicio de la THS, debe suspenderse el fármaco. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto un médico inmediatamente si notan cualquier posible síntoma de tromboembolismo (especialmente hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, dificultad para respirar).

Enfermedad arterial coronaria

Monoterapia con estrógenos:

En los ensayos controlados aleatorios no se han encontrado pruebas de un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria en las mujeres histerectomizadas que reciben monoterapia sistémica con estrógenos.

Accidente cerebrovascular isquémico

La monoterapia sistémica con estrógenos se asocia con un riesgo de accidente cerebrovascular hasta 1,5 veces mayor. El riesgo relativo es independiente de la edad y del tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo inicial de ictus está muy relacionado con la edad, el riesgo global de ictus para las mujeres que reciben THS aumenta con la edad (ver sección Efectos adversos).

Uso concomitante de medicamentos para la hepatitis C

Para los aumentos de ALT en pacientes tratados con el régimen de terapia combinada ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina y el uso concomitante de un estrógeno, ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras condiciones médicas

- Los estrógenos pueden causar retención de líquidos; por lo tanto, los pacientes con disfunción cardíaca o renal deben ser vigilados cuidadosamente.
- Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deben ser vigiladas estrechamente durante la terapia de sustitución de estrógenos u hormonas, ya que se han notificado casos poco frecuentes de un aumento brusco de los triglicéridos plasmáticos que han provocado pancreatitis en asociación con la terapia de estrógenos en tales circunstancias.
- Los estrógenos aumentan las concentraciones de globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que da lugar a un aumento del total de la hormona tiroidea circulante, medido por el yodo unido a proteínas (PB1), el nivel de T4 (columna o radioinmunoanálisis) o el nivel de T3 (radioinmunoanálisis). La captación de resina T3 está disminuida, lo que refleja un aumento de la TBG. Las concentraciones de T4 y T3 libres no cambian. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, como la globulina fijadora de corticoides (CBG) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que provoca un aumento de los corticosteroides y de las hormonas sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden estar elevadas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-1-antitripsina, coeruloplasmina).
- Las capacidades cognitivas no mejoran con la THS. Existen pruebas de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres de 65 años al inicio de la THS combinada continua o de la monoterapia con estrógenos.
- Orgestriol 1 mg crema no es un anticonceptivo.

Información sobre los riesgos de otros componentes

El alcohol cetílico y el alcohol estearílico pueden causar irritación local de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Orgestriol. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para Orgestriol 1 mg crema.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina y efavirenz).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El ritonavir y el nelfinavir, cuando se utilizan de forma concomitante con las hormonas esteroideas, tienen propiedades de inducción enzimática, aunque en realidad se sabe que son potentes inhibidores enzimáticos.

Los preparados de hierbas que contienen hierba de San Juan (Hypericum perforatum) podrían inducir el metabolismo de los estrógenos.

Desde el punto de vista clínico, el aumento del metabolismo de los estrógenos puede dar lugar a una disminución de la eficacia y a cambios en los patrones de sangrado uterino.

Durante los ensayos clínicos con el régimen de terapia combinada ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, los pacientes que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol experimentaron aumentos significativamente más frecuentes de la ALT hasta superar cinco veces el limite superior de la normalidad (LSN). En las mujeres que utilizaron tipos de estrógenos distintos del etinilestradiol, como el estradiol, el estriol y los estrógenos conjugados, las elevaciones de ALT se produjeron con una frecuencia similar a la de las mujeres que no utilizaron agentes que contienen estrógenos. Debido al limitado número de mujeres que toman estos otros estrógenos, se debe tener precaución al utilizarlos de forma concomitante con el régimen de terapia combinada ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina. (Véase el apartado 4.4)

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Orgestriol 1 mg crema no está indicado en el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Orgestriol 1 mg crema, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato.

La mayoría de los estudios epidemiológicos disponibles actualmente relativos a la exposición involuntaria de los fetos a los estrógenos no muestran efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Orgestriol 1 mg crema no está indicado durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la aptitud para conducir y la capacidad para manejar maquinaria

No hay información que sugiera que Orgestriol 1 mg crema afecte a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

EFECTOS ADVERSOS

La evaluación de las reacciones adversas se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (≥ 10%)

Frecuente (≥ 1% - < 10%)

Ocasional (≥0,1% - <1%)

Poco frecuente (≥0,01% - <0,1%)

Muy poco frecuente (<0,01% o desconocido)

Página 10 de 15
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clase de sistemas de órganos	Ocasional	Poco frecuente	Muy poco frecuente
Afecciones vasculares	Incremento de la presión arterial		
Afecciones del tracto gastro-intestinal	Náuseas y otros trastornos gastro-intestinales		
Afecciones de la musculatura esquelética, del tejido conectivo u óseas		Sangrado del útero	Calambres en las piernas, ¨piernas pesadas¨
Afecciones de los órganos reproductivos y de la glándula mamaria	Mastodinia (durante las primeras semanas); manchado; irritación de la vagina con sensación de calor, picor, ardor y enrojecimiento; hipersecreción; flúor		
Afecciones generales y trastornos en el lugar de aplicación	Edemas con aumento de peso corporal transitorio	Cefaleas (tipo migraña)	

En la literatura y de la observación de casos de aplicación se informó de los siguientes efectos adversos:

Clase de sistemas de órganos	**Efectos adversos**
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Edemas en los tejidos (retención de líquido)
Afecciones del trasto gastro-intestinal	Náuseas
Afecciones de los órganos reproductivos y de la glándula mamaria	Trastornos y dolores en las mamas Manchado después de la última menstruación (menopausia) Flujo vaginal (flujo cervical)
Afecciones generales y trastornos en el lugar de aplicación	Irritación y pico en el lugar de aplicación Síntomas seudogripales

Página 11 de 15
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estas reacciones adversas por lo general son transitorias, pero también pueden ser un signo de una dosis demasiado alta.

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Orgestriol crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de mama

- En las mujeres que habían utilizado una terapia combinada de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años, el riesgo de que se les diagnosticara un cáncer de mama se multiplicó por dos.
- En las usuarias de monoterapia con estrógenos, el aumento del riesgo es significativamente menor que en las usuarias de preparados combinados de estrógenos y progestágenos.
- La magnitud del riesgo depende de la duración del uso (ver la sección Advertencias y Precauciones).
- A continuación, se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorio controlado con placebo (ensayo WHI) y del mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study (MWS): estimación del riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de THS.

Grupo de edad (años)	Casos adicionales en 1000 no usuarias de THS durante un período de 5 años*	Riesgo relativo (95% CI) #	Casos adicionales en 1000 usuarias de THS durante un período de 5 años (95% CI)
Monoterapia de estrógenos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Riesgo relativo global. El riesgo relativo no es constante, sino que aumenta con la duración del uso.

*En relación con la tasa de incidencia de referencia en los países industrializados.

Nota: Como las tasas de incidencia de referencia del cáncer de mama varían entre los países de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía en consecuencia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudios de WHI en los EE. UU: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de THS.

Grupo de edad (años)	Incidencia en 1000 mujeres en el brazo placebo durante un período de 5 años*	Riesgo relativo (95% CI)	Casos adicionales en 1000 usuarias de THS durante un período de 5 años (95% CI)
Monoterapia de estrógenos			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) *

**Estudios de WHI en mujeres histerectomizadas que no evidenciaron un mayor riesgo de cáncer de mama.*

Cáncer de ovario

La THS sistémica se asocia con un ligero aumento del riesgo de ser diagnosticada de cáncer de ovario (véase la sección Advertencias y precauciones).

A partir de un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos, existe un mayor riesgo de cáncer de ovario para las mujeres que actualmente utilizan la THS sistémica en comparación con las mujeres que nunca han utilizado la THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). Entre las mujeres de 50-54 años que utilizan la THS durante 5 años, se produce 1 caso adicional por cada 2000 usuarias

En las mujeres de 50-54 años que no utilizan THS, se diagnostican aproximadamente 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

Tromboembolismo venoso

La THS **sistémica** se asocia con un riesgo relativo 1,3 a 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profundas o embolia pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de tratamiento que en los años siguientes (véase la sección Advertencias y precauciones)

Los resultados de los estudios del WHI a este respecto se presentan en el siguiente párrafo:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de THS

Grupo de edad (años)	Incidencia en 1000 mujeres en el brazo placebo durante un período de 5 años	Riesgo relativo (95% CI)	Casos adicionales en 1000 usuarias de THS durante un período de 5 años
Monoterapia de estrógenos orales*			
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1-5)

**No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.*

Página 13 de 15
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento sistémico de estrógeno/progestágeno:

Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p. ej., cáncer de endometrio. Para otra información, véase secciones 4.3 y 4.4

- Afecciones de la vesícula biliar
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Probable demencia en mujeres a partir de los 65 años (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

Síntomas de sobredosis

Las náuseas, los vómitos, la tensión en los senos y las hemorragias vaginales pueden ser signos de sobredosis.

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

Los síntomas pueden eliminarse mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

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

Línea Gratuita Nacional 0-800-333-0160

Observación respecto de la vigencia después de abierto el envase:

Una vez abierto, Orgestriol 1 mg crema no debe utilizarse durante más de 35 días (tubo de 15 g de crema vaginal).

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

PRESENTACION

Pomo con 15 g de crema vaginal y 1 aplicador

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.820

Elaborado en ASPEN BAD OLDESLOE GmbH - Industriestrasse 32-36, D-23843 Bad Oldesloe, Alemania.

Producto de ASPEN LABS S.A de C.V

Importado y comercializado por: ASPEN ARGENTINA S.A. - Tres Arroyos N° 329, Unidad Funcional N° 43, Apartamento II, Haedo,

Partido de Morón, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Información a profesionales y usuarios: 0-800-122-0411 o contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Directora Técnica: Carla Di Verniero – Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.820

SmPC Alemania Marzo de 2019

Ultima Revisión ANMAT:

Fecha:

AVILA Maria Gabriela
CUIL 27210588952

Página 15 de 15

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-102351909-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-75604587- ASPEN - Prospectos - Certificado N36.820

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:51:25 -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
Date: 2021.10.25 15:51:26 -03:00

Orgestriol 1 mg crema
Crema vaginal
Ingrediente farmacéutico activo: estriol

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado) Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica"

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Orgestriol 1 mg crema y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe saber antes de empezar a usar Orgestriol 1 mg crema?
3. ¿Cómo usar Orgestriol 1 mg crema?
4. ¿Qué efectos adversos pueden producirse?
5. ¿Cómo debe conservarse Orgestriol 1 mg crema?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Orgestriol 1 mg crema y para qué se utiliza?

Orgestriol 1 mg crema pertenece a un grupo de medicamentos llamado terapia hormonal sustitutiva (THS). Orgestriol 1 mg crema contiene la hormona femenina estriol (estrógeno).
Se usa para aliviar los síntomas de la menopausia en la vagina, como la sequedad o irritación. En términos médicos, esto se conoce como «atrofia vaginal». Esta es causada por una caída de los niveles de estrógeno en su organismo. Esto sucede de manera natural después de la menopausia.
Orgestriol 1 mg crema actúa reemplazando el estrógeno que normalmente se produce en los ovarios. Se inserta en su vagina, por lo que la hormona se libera en el lugar donde se necesita. Esto puede aliviar la incomodidad vaginal.
Orgestriol 1 mg crema además se usa para:

- Tratamiento previo o posterior en los casos de cirugía vaginal.
- Tratamiento complementario en el caso de inflamaciones vaginales de diferente origen.

Diagnóstico:

- Tratamiento previo y aclaramiento previo al frotis celular.

Página 1 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. ¿Qué debe saber antes de empezar a usar Orgestriol 1 mg crema?

Historial médico y revisiones médicas

El uso de la terapia hormonal de sustitución conlleva riesgos que deben tenerse en cuenta cuando se decide si se empieza el tratamiento, o si se continúa tomándolo.

La experiencia del tratamiento en mujeres con menopausia prematura (debida a un fallo ovárico o a una intervención quirúrgica) es limitada. Si tiene menopausia prematura, los riesgos del uso de la terapia hormonal con Orgestriol 1 mg crema pueden ser diferentes. Debe consultar con su médico al respecto.

Antes de que empiece (o reinicie) el tratamiento con Orgestriol 1 mg crema, su médico le preguntará sobre su historial médico y el de su familia. Su médico decidirá respecto de la necesidad de realizar una exploración física, que puede incluir un examen de sus mamas y/o una exploración interna, si es necesario.

Una vez haya comenzado con la terapia de sustitución hormonal, deberá acudir a su médico para hacerse revisiones regulares (al menos una vez al año). En estas revisiones hable con su médico de los beneficios y de los riesgos de continuar el tratamiento con Orgestriol 1 mg crema.

Deber realizar mamografías regularmente, tal y como se lo recomiende su médico.

No debe usar Orgestriol 1 mg crema

si cualquiera de las siguientes situaciones es pertinente en su caso. Si tiene dudas acerca de cualquiera de ellas, consulte a su médico antes de usar Orgestriol 1 mg crema.

No debe usar Orgestriol 1 mg crema:

- Si tiene o ha tenido **cáncer de mama** o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si tiene un **cáncer sensible a estrógenos**, como el cáncer del tejido que recubre el interior del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si tiene cualquier **sangrado vaginal inexplicable**.
- Si tiene **crecimiento excesivo del tejido que recubre el interior del útero** (hiperplasia de endometrio) que no está siendo tratado.
- Si tiene o ha tenido un **coágulo en una vena** (trombosis), en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si tiene un trastorno en la **coagulación de la sangre** (como deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o antitrombina).
- Si tiene o ha tenido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como **infarto de miocardio**, **accidente cerebrovascular** o **angina de pecho**.
- Si tiene o ha tenido una **enfermedad del hígado** y sus pruebas de la función hepática no han vuelto a la normalidad.
- Si tiene un trastorno poco frecuente de la sangre llamado “porfiria” que se transmite en las familias (heredado).
- Si es **alérgica** a estriol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Página 2 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si mientras está tomando Orgestriol 1 mg crema aparecen por primera vez alguna de las condiciones anteriores deje de tomarlo enseguida y consulte a su médico inmediatamente.

Advertencias y medidas de precaución

Consulte a su médico antes de empezar a usar Orgestriol si ha tenido alguno de los siguientes problemas, ya que éstos pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con Orgestriol 1 mg crema. En ese caso, debe acudir a su médico de forma más frecuente para hacerse revisiones médicas:

- fibroides dentro del útero
- crecimiento del tejido que recubre el interior del útero fuera del mismo (endometriosis) o antecedentes de crecimiento excesivo del tejido que recubre el útero (hiperplasia de endometrio),
- mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre (ver "coágulos de sangre en una vena (trombosis)"),
- incremento del riesgo de desarrollar un cáncer sensible a estrógenos (por ejemplo, que su madre, una hermana o su abuela hayan tenido cáncer de mama)
- tensión arterial elevada
- un trastorno hepático, como un tumor hepático benigno,
- diabetes
- cálculos biliares,
- migraña o dolores de cabeza intensos,
- enfermedad del sistema inmune que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES),
- epilepsia,
- asma,
- una enfermedad que afecta al tímpano y a la audición (otosclerosis),
- retención de líquido debido a problemas cardíacos o renales.

Informe a su médico si padece hepatitis C y está tomando la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin dasabuvir.

Mayor información al respecto se indica en el párrafo ***Uso / aplicación de Orgestriol 1mg crema junto con otros medicamentos***.

Debe interrumpir de inmediato el tratamiento y acudir al médico,

si nota que mientras está aplicando una terapia hormonal de sustitución se produce alguna de las siguientes afecciones o situaciones:

- afecciones que no se mencionan en la sección "No debe usarse Orgestriol 1 mg crema",
- coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), que puede ser un signo de una enfermedad hepática,
- claro incremento de la tensión arterial (los síntomas pueden ser dolor de cabeza, cansancio,

Página 3 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mareo),

• dolores de cabeza de tipo migrañoso que aparecen por primera vez,

• si se queda embarazada,

• si presenta signos de tener un coágulo en la sangre, como:

- hinchazón dolorosa y enrojecimiento de las piernas,

- dolor repentino en el pecho,

- dificultad para respirar.

Para más información, ver "coágulos de sangre en una vena (trombosis)".

Observación: Orgestriol 1 mg crema no es un anticonceptivo. Si han transcurrido menos de 12 meses desde su última menstruación o si es menor de 50 años, podría ser necesario aplicar métodos adicionales para la contracepción. Consulte con su médico al respecto.

Terapia hormonal de sustitución y cáncer

Engrosamiento excesivo del tejido que recubre el interior del útero (hiperplasia de endometrio) y cáncer del tejido que recubre el interior del útero

Tomar THS comprimidos que contienen solo estrógeno durante un tiempo prolongado puede aumentar el riesgo de aparición de cáncer del revestimiento del útero (el endometrio).

No está claro si existe un riesgo similar con Orgestriol cuando se usa para tratamientos repetidos o a largo plazo (más de un año). Sin embargo, se ha demostrado que la absorción de Orgestriol en la sangre es muy baja; por lo tanto, la adición de un progestágeno no es necesaria.

Si sangra o se mancha, generalmente no hay nada de qué preocuparse, pero debe programar una cita para ver a su médico. Podría ser una señal de que el endometrio se ha vuelto más grueso.

Para evitar la estimulación endometrial, no debe sobrepasarse la dosis diaria máxima, ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima durante más de unas semanas (máximo 4 semanas)

Los siguientes riesgos afectan a los medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS) que circulan en la sangre. Sin embargo, Orgestriol es para tratamiento local en la vagina y su absorción en la sangre es muy baja. Es menos probable que las afecciones mencionadas a continuación empeoren o reaparezcan durante el tratamiento con Orgestriol, pero debe consultar a su médico si está preocupada.

Cáncer de mama

Existen indicios de que existe un mayor riesgo de cáncer de mama durante el tratamiento de sustitución hormonal con estrógeno y gestágeno y posiblemente también con el uso de solamente estrógeno. El riesgo adicional depende de la duración del tratamiento de sustitución hormonal y es evidente en el transcurso de pocos años. Pero después de finalizado el tratamiento, el riesgo al cabo de pocos años (por lo general 5 años) nuevamente es del mismo nivel que en las pacientes que no usan esa terapia.

Debe revisar sus mamas regularmente. Acuda a su médico si nota algún cambio como:

• hoyuelos en la piel,

• cambios en el pezón,

Página 4 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• cualquier bulto que pueda ver o palpar.

Además, se le recomienda participar en programas de detección por mamografía cuando se lo ofrezcan.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es poco frecuente: mucho menos frecuente que el cáncer de mama. El uso de THS que contienen estrógeno solo se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario.

El riesgo de cáncer de ovario varía con la edad. Por ejemplo, en mujeres de 50 a 54 años que no toman THS, aproximadamente 2 mujeres de cada 2000 serán diagnosticadas de cáncer de ovario durante un periodo de 5 años. Para las mujeres que han estado tomando THS durante 5 años, habrá alrededor de 3 casos por cada 2000 usuarias (es decir, alrededor de 1 caso más).

Efecto de la terapia hormonal de sustitución en el corazón y en la circulación

Coágulos de sangre en una vena (trombosis)

El riesgo de **coágulos de sangre en las venas** es aproximadamente 1,3 a 3 veces mayor en las mujeres que usan terapia hormonal de sustitución que en las que no la usan, especialmente durante el primer año de tratamiento.

Los coágulos de sangre pueden ser graves, y si uno se desplaza hasta los pulmones, puede causar dolor en el pecho, falta de aire, desmayo o incluso la muerte.

La probabilidad de una formación de un coágulo en las venas aumenta con la edad y si está afectada de alguna de las siguientes situaciones. Informe a su médico si alguna de estas situaciones es pertinente para usted:

• no puede trasladarse a pie durante un período de tiempo largo debido a una intervención de cirugía mayor, lesión o enfermedad (ver también la sección 3 “Si necesita someterse a una intervención quirúrgica),

• tiene un sobrepeso importante (IMC>30 kg/m^2),

• sufre de un problema de coagulación de la sangre que necesita un tratamiento prolongado con un medicamento para evitar coágulos en la sangre,

• si algún familiar cercano ha tenido un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano,

• si padece de lupus eritematoso sistémico (LES),

• tiene cáncer.

Para conocer los signos de la presencia de un coágulo de sangre, ver la sección “Debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y acudir a un médico”.

<u>Comparación</u>:

Un promedio de 4 a 7 de cada 1.000 mujeres en la década de edad de 50 años que no estén en tratamiento hormonal sustitutivo, en un período de 5 años podrían tener un coágulo sanguíneo en una vena.

En mujeres en la década de edad de 50 años que hayan seguido un tratamiento hormonal sustitutivo solo con estrógeno durante más de 5 años, habrá de 5 a 8 casos de cada 1.000 usuarias (es decir, 1 caso más).

Página 5 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cardiopatía (infarto de miocardio)

Las mujeres que están tomando solo estrógenos no presentan un mayor riesgo de desarrollar una cardiopatía.

Accidente cerebrovascular

El riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular es alrededor de 1,5 veces más elevado en mujeres que utilizan la terapia hormonal de sustitución que en aquellas que no la usan. El número de casos adicionales de accidente cerebrovascular debido al uso de la terapia hormonal de sustitución aumenta con la edad.

Comparación:

Un promedio de 8 de cada 1.000 mujeres en la década de edad de 50 años que no estén en tratamiento hormonal sustitutivo, en un período de 5 años podrían tener un accidente cerebrovascular. En mujeres dentro de la misma edad en tratamiento hormonal sustitutivo durante más de 5 años, habrá 11 casos de cada 1.000 usuarias (es decir, 3 casos más).

Otras afecciones

- La terapia hormonal de sustitución no previene la pérdida de memoria. Existe algún indicio de un mayor riesgo de pérdida de memoria en las mujeres que comienzan a utilizar la terapia hormonal de sustitución después de la edad de 65 años. Consulte con su médico.
- Estriol es un inhibidor suave de gonadotropina sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.

Uso de Orgestriol 1 mg crema junto con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas u otros productos naturales.

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Orgestriol 1 mg crema, u Orgestriol 1 mg crema puede interferir con el efecto de otros medicamentos. Esto podría producir un sangrado irregular. Esto ocurre con los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la **epilepsia** (como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina).
- Medicamentos para la **tuberculosis** (como rifampicina, rifabutina).
- Medicamentos para la **infección por VIH** (como nevirapina, efavirenz, ritonavir y nelfinavir).
- Medicamentos a base de plantas que contengan **hierba de San Juan** (Hypericum Perforatum).

La pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina contra el virus de la hepatitis C (HCV) puede causar aumentos en los resultados de los análisis de sangre de la función hepática (elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT)) en mujeres que usan un medicamento para la anticoncepción que contiene etinilestradiol.

Orgestriol 1 mg crema contiene estriol, no etinilestradiol. Se desconoce si el uso de Orgestriol 1 mg crema junto con esta pauta de medicamentos combinados contra HCV pueden producir un incremento de la enzima hepática ALT. Seguramente su médico le aconsejará al respecto.

Análisis de laboratorio

Si debe someterse a un análisis de sangre, debe informar a su médico o al personal del

Página 6 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

laboratorio que usa Orgestriol 1 mg crema, dado que ese medicamento puede modificar el resultado de diferentes análisis de laboratorio.

Embarazo y período de lactancia

Orgestriol 1 mg crema no debe usarse durante el embarazo. Si queda embarazada debe interrumpir el uso de Orgestriol 1 mg crema y acudir a su médico.

Orgestriol 1 mg crema no está indicado en el período de lactancia.

Capacidad de conducción y uso de máquinas

No se espera que Orgestriol 1 mg crema afecte a su capacidad para conducir un vehículo o de manejar maquinaria.

Orgestriol 1 mg crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico.

El alcohol cetílico y alcohol estearílico pueden producir irritaciones de piel localmente limitadas (p. ej., dermatitis de contacto).

3. ¿Cómo debe usar Orgestriol 1 mg crema?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Salvo indicación contraria del médico, la dosis habitual es:

La dosis recomendada para las molestias vaginales, es una aplicación diaria (0,5 mg de estriol) durante las primeras semanas (máximo 4 semanas). Posteriormente, la dosis se disminuye gradualmente hasta, por ejemplo, una aplicación (0,5 mg de estriol) dos veces por semana.

Para mejorar la cicatrización de heridas en las mujeres postmenopáusicas se aplica antes y después de la cirugía vaginal, siendo la dosis habitual una aplicación diaria (0,5 mg de estriol) durante 2 semanas antes de la cirugía y luego una aplicación (0,5 mg de estriol) dos veces por semana durante las 2 semanas después de la cirugía.

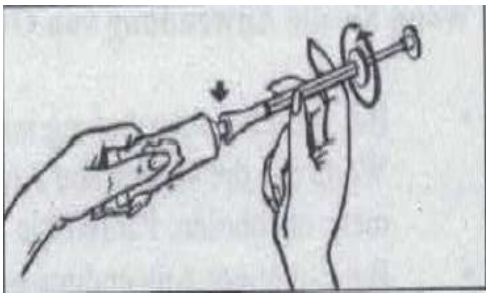
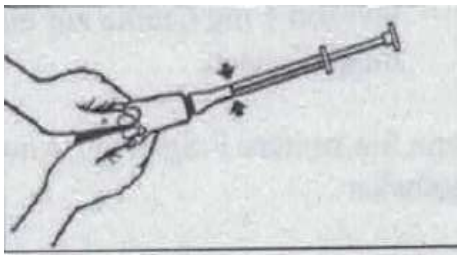
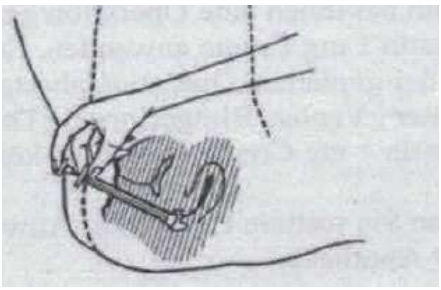
Para ayudar a evaluar frotis vaginales de mujeres postmenopáusicas la dosis habitual es de 1 aplicación diaria (0,5 mg de estriol) cada segundo día en la semana antes del próximo frotis.

0,5 mg de crema vaginal (= 1 contenido del aplicador) contienen 0,5 mg de estriol.

De manera óptima Orgestriol 1 mg crema se utiliza por la noche antes de acostarse, introduciéndola profundamente por vía intravaginal con la ayuda del aplicador o aplicándola externamente en las zonas afectadas de la piel de la región genital.

Página 7 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Instrucciones para la aplicación de Orgestriol 1 mg crema

1. Antes del primer uso, desenroscar la tapa y realizar presión sobre la abertura del tubo en posición invertida, para abrir el cierre de membrana. 2. Enroscar el aplicador en el orificio de abertura del tubo, sin retirar el émbolo. 3. Mediante una suave presión sobre el tubo*, se llena el aplicador hasta el tope, marca roja - vea las fechas en el dibujo (= 1,5 cm equivalente a 0,5 mg de crema) con Orgestriol 1 mg crema.	
4. Desenroscar el aplicador del y taparlo nuevamente con la tapa de cierre. 5. Introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina. 6. Vaciar por completo el aplicar al presionar sobre el émbolo. 7. Después del uso, retirar el émbolo completo del cilindro pasando el tope y lavar ambas partes en agua tibia (no hervir) con jabón (no usar detergentes). Enjuagar bien. 8. Se puede armar nuevamente el aplicar al insertar completamente el émbolo en el cilindro pasando el tope.	 

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

*) No debe plegarse ni doblarse el tubo.

Tiempo de aplicación

Su médico tratará de prescribirle la menor dosis requerida para tratar sus síntomas durante el menor tiempo necesario. Debe consultar con su médico, si tiene la impresión de que el efecto de Orgestriol 1 mg crema es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si usó una mayor cantidad de Orgestriol 1 mg crema de la debida

Los signos de una posible sobredosis son náuseas, vómitos, sensación de opresión en las

Página 8 de 12

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mamas y sangrados vaginales que pueden presentarse unos días más tarde. Consulte con su médico si ha usado una mayor dosis que la recomendada de Orgestriol 1 mg crema.

Los trastornos de una sobredosis pueden desaparecer al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Si alguien ingirió algo de crema, no es demasiado preocupante, pero debería consultar a un médico. Los síntomas que pueden aparecer son náuseas y vómitos; en mujeres y niñas también puede producirse sangrado vaginal después de algunos días.

Si olvidó usar Orgestriol 1 mg crema

• Si se utiliza diariamente durante las primeras (2 a) 3 semanas de tratamiento:

Si no se da cuenta de la aplicación olvidada hasta el día siguiente, no la compense. En este caso, continúe con el programa de dosificación como de costumbre.

• Si se utiliza 2 veces por semana:

Si se olvidó durante la aplicación 2 veces por semana de utilizar Orgestriol 1 mg crema a la hora que ha elegido, hágalo lo antes posible.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si necesita someterse a una intervención quirúrgica

Si va a someterse a una intervención quirúrgica, comunique al cirujano que está usando Orgestriol 1 mg crema. Es posible que deba dejar de usar Orgestriol 1 mg crema de 4 a 6 semanas antes de la operación prevista para reducir el riesgo de un coágulo de sangre (ver sección 2, “Coágulos de sangre en una vena (trombosis)”). Pregunte a su médico cuando puede continuar con la aplicación de Orgestriol 1 mg crema.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. ¿Qué efectos adversos pueden producirse?

Al igual que todos los medicamentos, también este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En comparación con mujeres que no usan la terapia hormonal de sustitución, se han comunicado con mayor frecuencia las siguientes enfermedades en mujeres que usan la terapia hormonal de sustitución que circula en la sangre. Estos riesgos afectan menos a los tratamientos administrados por vía vaginal como Orgestriol:

• cáncer de mama,

• cáncer de ovario,

• coágulos de sangre en las venas de las piernas o de los pulmones (tromboembolismo venoso),

• accidente cerebrovascular,

• probable pérdida de memoria si se comienza la terapia hormonal de sustitución después de los 65 años.

Ver la sección 2 “¿Qué debe tener en cuenta antes del uso de Orgestriol 1 mg crema?” para

Página 9 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

obtener más información sobre estos efectos adversos.

La evaluación de los efectos adversos se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuente*: más de 1 de cada 10 personas tratadas.*

Frecuente*: menos de 1 de cada 10, pero más de 1 de cada 100 personas tratadas*

Ocasional*: menos de 1 de cada 100 pero más de 1 de cada 1.000 personas tratadas*

Poco frecuente*: menos de 1 de cada 1.000, pero más de 1 de cada 10.000 personas tratadas*

Muy poco frecuente*: menos de 1 de cada 10.000 personas tratadas, o frecuencia desconocida.*

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir durante el uso de Orgestriol 1 mg crema:

Clase de sistemas de órganos	Ocasional	Poco frecuente	Muy poco frecuente
Afecciones vasculares	Incremento de la presión arterial		
Afecciones del tracto gastro-intestinal	Náuseas y otros trastornos gastro-intestinales		
Afecciones de la musculatura esquelética, del tejido conectivo y óseas		Sangrado del útero	Calambres en las piernas, “piernas pesadas”
Afecciones de los órganos reproductivos y de la glándula mamaria	Dolor y opresión en el pecho (durante las primeras semanas); manchado; irritación de la vagina con sensación de calor, picor, ardor y enrojecimiento; (aumento) de la secreción		
Afecciones generales y trastornos en el lugar de aplicación	Edemas con aumento de peso corporal (transitorio)	Cefaleas (tipo migraña)	

Página 10 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En la literatura y de la observación de casos de aplicación se informó de los siguientes efectos adversos:

Clase de sistemas de órganos	Efectos adversos
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Edemas en los tejidos (retención de líquido)
Afecciones del tracto gastro-intestinal	Náuseas
Afecciones de los órganos reproductivos y de la glándula mamaria	Trastornos y dolores en las mamas Manchado después de la última menstruación (menopausia) Flujo vaginal (flujo cervical)
Afecciones generales y trastornos en el lugar de aplicación	Irritación y pico en el lugar de aplicación Síntomas seudogripales

Estas reacciones adversas por lo general son transitorias, pero también pueden ser un signo de una dosis demasiado alta.

Se han notificado los siguientes efectos secundarios durante el uso de otros preparados de terapia hormonal sustitutiva:

- tumores benignos dependientes de estrógenos, así como tumores malignos.
- enfermedad de la vesícula biliar
- diversas enfermedades de la piel
  - decoloración de la piel, especialmente en la cara y el cuello, las llamadas manchas del embarazo (cloasma)
  - nódulos cutáneos rojizos y dolorosos (eritema nodoso)
  - erupción con manchas o inflamaciones rojizas en forma de disco o circulares (eritema multiforme)
  - Enfermedad cutánea con sangrado en la piel (púrpura vascular)

Aviso de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos debe consultar con su médico o farmacéutico. Esto también rige para efectos adversos no indicados en este prospecto adjunto al estuche. También puede informar de efectos adversos al 0-800-122-0411 o contactar por correo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debe conservar Orgestriol 1 mg crema?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Página 11 de 12
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condiciones de conservación:

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Observación respecto de la vigencia después de abierto el envase:

Una vez abierto, Orgestriol 1 mg crema no debe utilizarse durante más de 35 días (tubo de 15 g de crema vaginal) o 90 días (tubo de 50 g de crema vaginal).

No tirar los medicamentos a las aguas residuales. Pregunte a su farmacéutico o a la empresa local de eliminación de residuos cómo deshacerse del medicamento cuando ya no lo necesite. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orgestriol 1 mg crema

El principio activo es estriol 1 gramo de crema vaginal contiene 1 mg de estriol.

1 tubo con 15 g de crema vaginal y 1 aplicador

SmPC Alemania Marzo de 2019

Ultima Revisión ANMAT:

Fecha:

AVILA Maria Gabriela
CUIL 27210588952

Página 12 de 12

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-102352058-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-75604587- ASPEN - inf. pacientes - Certificado N36.820

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:51:38 -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
Date: 2021.10.25 15:51:39 -03:00