



LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control de Alimentos
Sección de Registro de Alimentos

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
CYCLOBIOL^R COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg**

ESTRADIOL 1 mg
comprimidos recubiertos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

17 β -Estradiol micronizado
Excipientes c.s

1 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control de Alimentos
F-13067/02

11 8 JUL 2003

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
FOLLETO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD
NUNCA DEBE SER DISTRIBUIDO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

FARMACOLOGIA CLINICA:

El estradiol (17 β -estradiol) es el principal estrógeno natural. Los estrógenos actúan regulando la transcripción de un número limitado de genes. Difunden a través de la membrana celular y se unen al receptor nuclear de estrógenos. Este receptor activado se une a una secuencia de DNA específica, la cual aumenta la transcripción de genes adyacentes. Los receptores de estrógenos se han identificado en tejidos del sistema reproductivo, mamas, pituitaria, hipotálamo, hígado y huesos en la mujer.

Los estrógenos son importantes en el desarrollo y mantención del sistema reproductivo femenino y de las características sexuales secundarias. Actúan de manera directa en el crecimiento y desarrollo del útero, trompas de falopio y vagina. Están intrínsecamente involucrados con otras hormonas, especialmente con la progesterona en el ciclo menstrual y en el embarazo, y afecta la liberación de gonadotropinas hipofisarias. Los estrógenos juegan un rol importante en la formación del esqueleto, mantención del tono y elasticidad de las estructuras urogenitales, cambios en las epífises de los huesos largos que permiten el crecimiento en la pubertad y la pigmentación del pezón y genitales.

La terapia de reemplazo con estrógenos reduce la resorción de hueso y retarda o evita la pérdida de hueso en la etapa postmenopáusica. Estudios caso-control han mostrado reducciones de hasta 60% de fracturas de cadera y muñecas en mujeres que comenzaron la terapia de reemplazo a poco tiempo de iniciada la menopausia. Los resultados de un estudio de dos años, randomizado, placebo controlado y doble ciego mostraron que el tratamiento con dosis bajas de estradiol previene la pérdida de masa ósea vertebral en mujeres postmenopáusicas. Cuando la terapia de reemplazo se discontinúa, la masa ósea



LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

declina a una velocidad comparable a la que se presenta en la etapa postmenopáusica.

Durante la administración, los estrógenos son bien absorbidos a través del tracto gastrointestinal y sufren la misma metabolización que la hormona endógena natural. La biotransformación de los estrógenos ocurre principalmente en el hígado (efecto de primer paso). El complejo proceso metabólico produce un equilibrio dinámico entre las formas conjugadas y no conjugadas, las cuales están continuamente interconvirtiéndose especialmente entre estrona y estradiol y entre las formas esterificadas y no esterificadas. Una proporción significativa de los estrógenos circula como sulfatos conjugados, el cual sirve como reservorio para la formación de más compuestos estrogénicos activos y una pequeña proporción de ellos se excretan hacia la bilis y se reabsorben en el intestino. Durante la recirculación enterohepática los estrógenos se metabolizan a formas menos activas.

INDICACIONES:

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia y prevención de la osteoporosis.

Tratamiento de atrofia vulval o vaginal

Hipoestrogenismo debido a hipogonadismo, insuficiencia ovárica primaria o castración.

Tratamiento paliativo de cáncer de mama metastásico

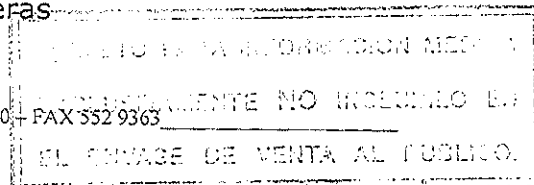
Tratamiento paliativo de carcinoma de próstata avanzado andrógeno dependiente.

CONTRAINDICACIONES:

Estradiol 1 mg no debe ser administrado cuando se presenta cualquiera de las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a los estrógenos o a cualquier componente de la formulación.
- Mujeres que están embarazadas o crean estarlo, debido a que los estrógenos pueden causar daño fetal.
- Presencia de sangramiento genital anormal no diagnosticado.
- Existencia o sospecha de cáncer de mama, exceptuando aquellas pacientes con enfermedad metastásica.
- Pacientes que presenten alguna neoplasia estrógeno dependiente.
- Presencia de tromboflebitis activa o algún tipo de desorden tromboembólico.
- Enfermedades cardíacas, hepáticas o renales severas.

AV. VICUÑA MACKENNA 3451 - TELEFONO 510 8500 -
SANTIAGO - CHILE





ADVERTENCIAS:

No existe evidencias adecuadas de que los estrógenos sean eficaces para manejar los síntomas nerviosos o la depresión que se pueden presentar durante la menopausia y no deben ser usados como tratamiento para estas afecciones.

Se ha reportado un aumento en la incidencia de cáncer endometrial con el uso prolongado de estrógenos, sin embargo, un estudio demostró una disminución en la incidencia de éste luego de retirar la terapia de reemplazo. Para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial en pacientes útero intacto se debe administrar simultáneamente un progestágeno por 10 a 12 días.

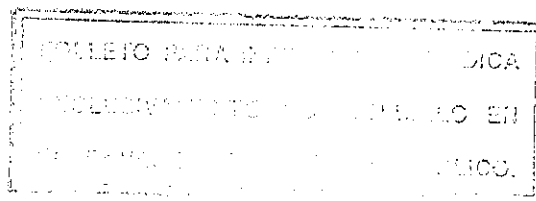
Con respecto al cáncer de mama, la mayoría de los estudios ha demostrado que no existe una mayor incidencia de éste por la administración de estrógenos, sin embargo, ciertos estudios reportaron una mayor incidencia de cáncer de mama con el empleo de altas dosis de estrógenos o con la administración de bajas dosis por períodos superiores a diez años.

La administración de estrógenos durante el embarazo se ha asociado con un aumento en el riesgo de desórdenes congénitos del tracto reproductivo del feto y posiblemente otros trastornos. Por tal razón, no se debe administrar estrógenos durante el embarazo ni cuando se sospeche de él.

Un estudio prospectivo randomizado realizado en hombres mostró un aumento de la incidencia de trastornos cardiovasculares (infarto al miocardio), tromboflebitis y embolismo pulmonar con altas dosis de estrógenos, similares a las empleadas en cáncer de mama o de próstata. Pese a que este estudio no es extrapolable a la experiencia en mujeres, no es recomendable el empleo de altas dosis de estrógenos.

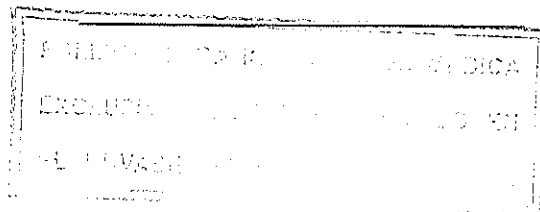
El aumento de la presión arterial durante la terapia con estrógenos se ha atribuido a reacciones idiosincráticas, por ello es recomendable la monitorización de la presión arterial en mujeres que empleen terapia de reemplazo hormonal por períodos prolongados.

La administración de estrógenos puede producir severa hipercalcemia en pacientes con cáncer de mama y metástasis. Si esto ocurre, se debe suspender la droga.





LABORATORIOS ANDROMACO S.A.



PRECAUCIONES:

Previo a la indicación de estradiol se debe realizar un minucioso examen al paciente, el que debe incluir: control de la presión arterial, examen abdominal y de mamas y papanicolau.

Algunos estudios han reportado que la terapia con estrógenos produce una hipercoagulatividad, asociado a una disminución en la actividad antitrombina. Este efecto parece ser dosis y tiempo dependiente y es menos pronunciado que el asociado a la administración de anticonceptivos orales.

La terapia con estrógenos puede asociarse con una elevación de los niveles de triglicéridos en persona con antecedentes familiares de alteraciones del metabolismo lipoproteico.

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquido, deberá administrarse con precaución en pacientes en que pueda exacerbarse esta condición (presencia de asma, epilepsia, migraña, disfunción renal o cardíaca).

En caso de presentarse sangramiento anormal o mastodinia, deberá consultarse al médico.

Los estrógenos pueden ser escasamente metabolizados en caso de insuficiencia hepática, en esos casos deberán administrarse con precaución.

Se debe realizar un chequeo por lo menos una vez al año, de la presión arterial, de abdomen, de mamas y Pap. En pacientes con útero intacto el chequeo debe incluir biopsia endometrial. Es recomendable suspender el tratamiento 4 a 6 semanas antes de una intervención quirúrgica importante.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

La administración de estrógenos en ciertas especies animales se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de carcinomas de mama, útero, vagina e hígado. No existen estudios adecuados y bien controlados realizados en humanos.

La administración de estrógenos durante el embarazo puede causar trastornos en el desarrollo fetal, por ello no deben administrarse durante el embarazo. Tampoco es recomendable la administración durante la lactancia a menos de que sea por indicación médica. La administración de estrógenos durante la lactancia se ha correlacionado con una disminución en la calidad y cantidad de leche materna.



INTERACCIONES :

Las drogas inductoras de las enzimas hepáticas, aumentan el metabolismo de los estrógenos lo que puede reducir su efecto. Han sido documentadas interacciones con las siguientes drogas inductoras de enzimas hepáticas: barbitúricos, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, anticoagulantes orales e hipoglicemiantes orales.]

REACCIONES ADVERSAS:

La administración de este producto puede producir cambios en la cantidad de secreción vaginal, candidiasis vaginal y sensibilidad de mamas y cambios en los patrones de sangramiento vaginales. Los fibroides uterinos pre- existentes pueden aumentar de tamaño.

A nivel del tracto gastrointestinal pueden presentarse náuseas, vómitos, dolor abdominal e hinchazón. En raros casos puede presentarse ictericia colestática.

Estradiol 1 mg ocasionalmente puede causar cefalea leves o severas, migraña, depresión o inquietud, aumento o disminución de peso, edema, alteración de la libido.

En raros casos puede presentarse trastornos dérmicos, como cloasma o melasma, eritema multiforme o nodoso, hirsutismo.

También puede presentarse aumento de la curvatura corneal e intolerancia a los lentes de contacto.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION:

Tratamiento de síntomas asociados a la menopausia:

1 - 2 mg diarios administrados de manera cíclica (ejemplo, tres semanas seguidas y una semana de descanso).

Hipoestrogenismo por hipogonadismo, castración o deficiencia ovárica:

1 - 2 mg diarios, ajustando la dosis según sea necesario.

Tratamiento paliativo de cáncer de mama metastásico:

10 mg 3 veces al día por un período mínimo de 3 meses.

Tratamiento paliativo de carcinoma de próstata andrógeno dependiente:

1-2 mg 3 veces al día



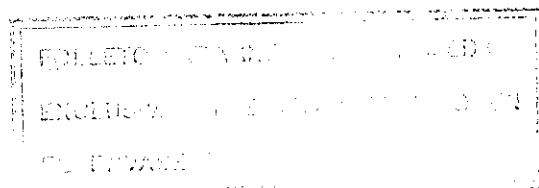
LABORATORIOS ANDROMACO S.A.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosificación pueden presentarse náusea y vómitos. El tratamiento debe ser sintomático, debido a que no existe un antídoto específico.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantener en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C.



AV. VICUÑA MACKENNA 3451 - TELEFONO 510 8500 - FAX 552 9363
SANTIAGO - CHILE



BIBLIOGRAFIA

1. Physicians' desk reference. 53 edition. 1999, pág. 830-833.
2. American Hospital Formulary Service (AHFS). 1997, pág. 2401 – 2404.
3. Martindale. The complete drug reference. 32nd edition. 1999, pag. 1455-1457.

