

# TRIAL® GEL

## 17 β-ESTRADIOL

GEL

Venta bajo receta

USO EXTERNO  
Industria Argentina

### FORMULA

Cada 100 g de gel contiene:  
17 β-estradiol..... 0,06 g  
Alcohol, carbopol Ultrez 10 NF, trietanolamina y  
agua desionizada c.s.p. .... 100 g

### ACCION TERAPEUTICA

Estrogenoterapia. Código ATC: G03CA03.

### INDICACIONES

Tratamiento de:

- Trastornos vasomotores de intensidad moderada a severa asociados con la menopausia
- Tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvo-vaginal asociados con la menopausia, debiendo considerarse, en caso de emplearse únicamente para el alivio de dichos síntomas, el empleo de productos vaginales tópicos
- Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas autorizadas para la prevención de la osteoporosis

Los estrógenos, con o sin progestágenos, deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante el período más corto compatible con los objetivos terapéuticos y los riesgos de la paciente individual.

**En pacientes no hysterectomizadas, todo tratamiento estrogénico debe ser siempre completado con la administración de un progestágeno.**

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

TRIAL® gel provee terapia de reemplazo estrogénica sistémica a través de la liberación de estradiol, la principal hormona estrogénica secretada por el ovario humano.

Los estrógenos endógenos son en gran medida responsables del desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor y de las características sexuales secundarias femeninas. Si bien los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno intracelular humano y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estríol, a nivel del receptor. La principal fuente de estrógenos en mujeres adultas con ciclos normales es el folículo ovárico, que secreta 70 a 500 mcg diarios de estradiol, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Luego de la menopausia, la mayor parte de los estrógenos son producidos por la conversión de androstenodiona, segregada por la corteza suprarrenal, a estrona por los tejidos periféricos.

Por lo tanto, la estrona y su forma conjugada con sulfato, estrona sulfato, son los estrógenos circulantes más abundantes en mujeres postmenopáusicas.

Los estrógenos actúan a través de la unión a receptores nucleares en los tejidos que responden a ellos. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores estrogénicos. La proporción de éstos varía en distintos tejidos.

Los estrógenos circulantes modulan la secreción pituitaria de las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los estrógenos reducen los niveles elevados de estas hormonas que se observan en mujeres postmenopáusicas.

### Farmacocinética

La administración percutánea de TRIAL® gel produce concentraciones plasmáticas de estradiol y estrona similares a las observadas en la fase folicular del ciclo ovulatorio. Los típicos niveles terapéuticos de estradiol para el alivio de los síntomas vasomotores oscilan entre 40 y 80 pg/ml.

### Absorción

El estradiol es transportado a través de la piel intacta hasta la circulación sistémica por un proceso de difusión pasiva. Se estima que el 10 % de la cantidad aplicada alcanza la circulación sistémica. El factor limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de difusión a través del estrato córneo. Cuando se aplica TRIAL® gel sobre la piel, seca en pocos minutos.

### Distribución

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y se encuentran, en general, en mayores concentraciones en los órganos blanco de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en gran medida unidos a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

### Metabolismo

Los estrógenos exógenos son metabolizados de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones ocurren principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos pueden ser convertidos a estríol, que es el principal metabolito urinario.

Los estrógenos también sufren circulación enterohepática mediante la conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de los conjugados al intestino e hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados con sulfato, especialmente estrona sulfato, el cual sirve como reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos. Si bien no se ha determinado la relevancia clínica, el estradiol aportado por TRIAL® gel no sufre metabolización de primer paso hepático.

### Excreción

El estradiol, la estrona y el estríol son excretados en la orina junto con sus conjugados glucurónidos y sulfatos.

### Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, incluyendo pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Interacciones medicamentosas

No se han evaluado las interacciones medicamentosas con TRIAL® gel. Estudios *in vitro* e *in vivo* han puesto en evidencia que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de las drogas estrogénicas. Los inductores del CYP3A4 como *hypericum perforatum*, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente causando una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y dar como resultado efectos colaterales.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis usual y de inicio es de 0,75 mg de estradiol (1,25 g de gel) por día, aplicada por la mañana. Si al cabo de 2 a 3 ciclos de tratamiento persisten las manifestaciones de hipoestrogenismo, la dosis puede ser aumentada a 1,5 mg de estradiol (2,5 g de gel) por día en una aplicación diaria por la mañana, o en 2 aplicaciones al día (0,75 mg por la mañana y 0,75 mg por la noche).

La dosis sistémica se estima en aproximadamente un 10 % de la cantidad de estradiol aplicado.

Los estrógenos, con o sin progestágenos, deben ser prescritos en las dosis efectivas más bajas y durante el período más corto compatible con los objetivos terapéuticos y los riesgos de la paciente individual.

Aplicar sobre una zona de piel sana, limpia y seca. En el primer uso, después de desenroscar la tapa, proceda a retirar el film de aluminio que sella el orificio del pomo. Inserte presionando firmemente el pico de la jeringa dosificadora en el orificio de la boca del pomo (Figura 1). Coloque el pomo en posición vertical con la jeringa ya introducida hacia abajo. Golpéelo contra la palma de su mano (Figura 2) para facilitar el descenso del gel en su interior. Aspire suavemente el gel con el émbolo de la jeringa, hasta sobrepasar la primera marca (0,75 mg) o la segunda marca (1,5 mg) de acuerdo a la dosis indicada por su médico (Figura 3) y luego empuje suavemente el émbolo de la jeringa hasta que coincida exactamente con la marca correspondiente (Figura 4). Retire la jeringa dosificadora del pomo. Aplique el gel sobre la piel de la zona elegida presionando suavemente el émbolo de la jeringa hasta el fondo (Figura 5). El gel aplicado debe ser esparcido con la mano sobre un área extensa de la piel, con la finalidad de lograr una homogénea distribución y facilitar la absorción. Se recomienda masajear repetida y suavemente la zona de aplicación (brazos, muslos o abdomen) hasta lograr la desaparición visual del gel sobre la piel.

Enrosque nuevamente la tapa en el pomo de TRIAL® gel y guárdelo en posición vertical en un lugar seguro hasta la próxima aplicación; es decir, parado sobre la tapa.

TRIAL® gel no debe aplicarse en la región de las mamas ni de los genitales externos. Se deben evitar las zonas de piel dañada (por ejemplo: excoriaciones, heridas).

Una vez aplicado el gel extraiga el émbolo del cuerpo de la jeringa (Figura 6) y enjuagar con agua el interior de la jeringa y el émbolo. Dejar secar y volver a armar la jeringa dosificadora introduciendo el émbolo dentro del cuerpo de la misma (Figura 7).

Luego de la aplicación lávese inmediatamente las manos con agua y jabón.

TRIAL® gel no mancha la ropa ni la piel. **Su uso es exclusivamente externo.**

El tratamiento estrogénico de reemplazo puede ser usado en forma cíclica (3 semanas de uso, seguidas por una de descanso) o continua (sin intervalo de descanso). En pacientes no hysterectomizadas deben asociarse progestágenos; si se desea realizar un tratamiento estrogénico continuo, se recomienda administrar el progestágeno durante 12 a 14 días por mes. En caso de realizar un tratamiento estrogénico de reemplazo en forma cíclica, el progestágeno deberá ser administrado durante los últimos 12 días que dure la terapéutica estrogénica, debiendo suspenderse todo tipo de tratamiento hormonal durante la cuarta semana del ciclo. En estos casos se producirá una hemorragia por privación al finalizar la administración del progestágeno, en forma similar a la que ocurre en el ciclo menstrual normal.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los estrógenos o a los excipientes del producto. Conocimiento, sospecha o antecedentes de tumores malignos de la mama o del útero. Hemorragia genital no diagnosticada. Embarazo. Endometriosis. Lactancia. Tromboflebitis. Trastornos tromboembólicos. Antecedentes de tromboflebitis y/o trastornos tromboembólicos. Insuficiencia hepática. Neoplasia estrógeno dependiente.

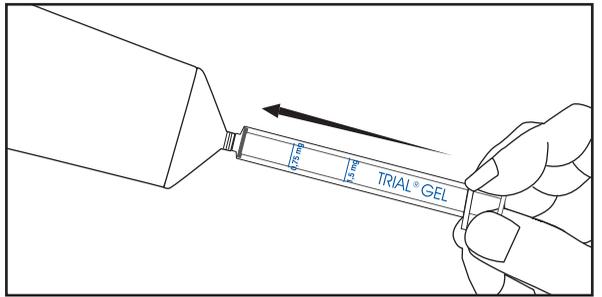


Figura 1

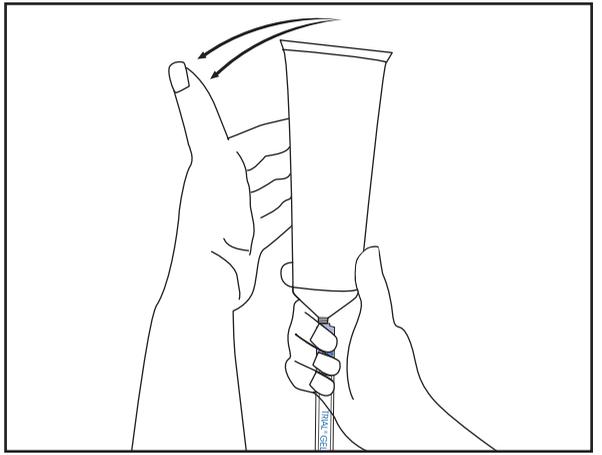


Figura 2

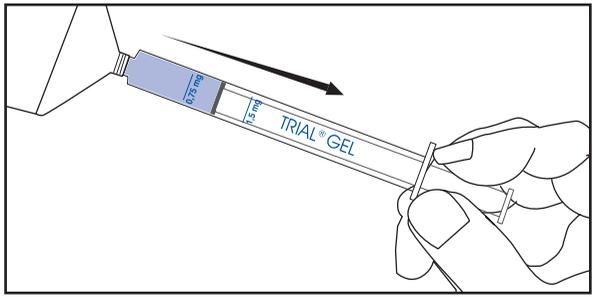


Figura 3

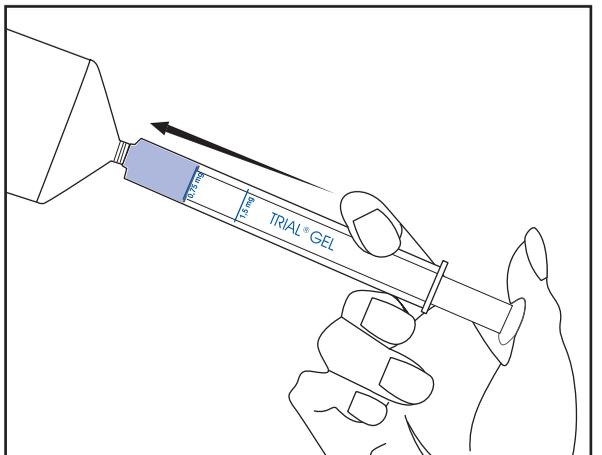


Figura 4

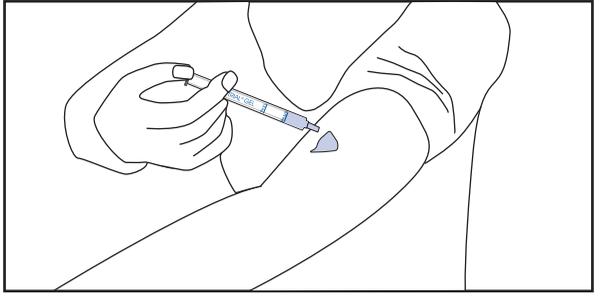


Figura 5

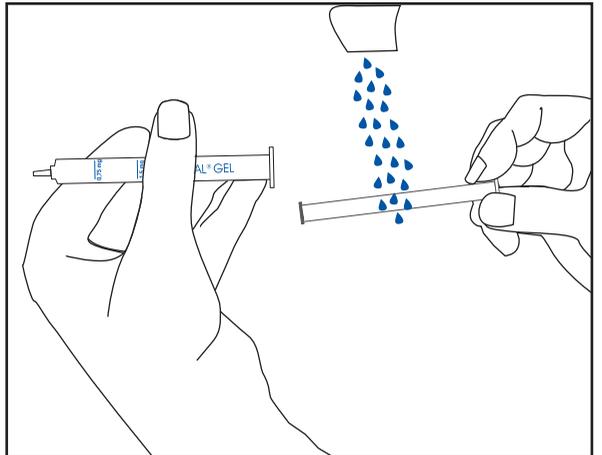


Figura 6

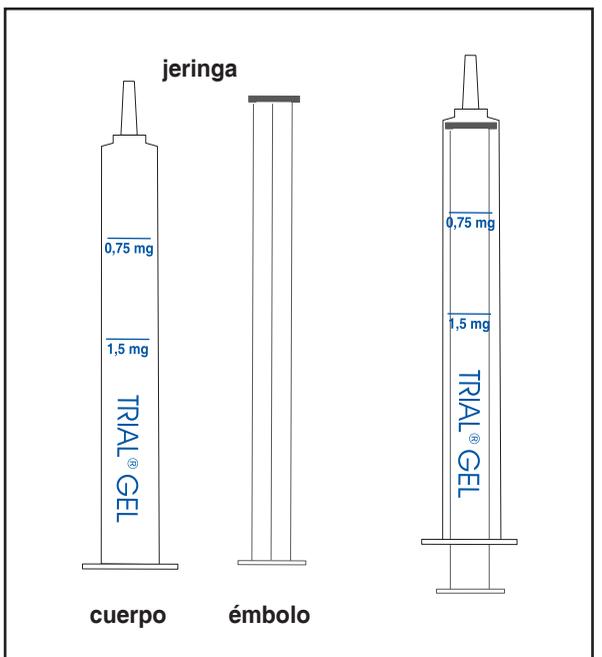


Figura 7

## ADVERTENCIAS

### Trastornos cardiovasculares

La terapia con estrógenos y estrógenos/progestágenos ha sido asociada con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Si ocurre o se sospecha alguno de estos eventos, deberá discontinuarse la administración de estrógenos inmediatamente.

**Enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular:** en el estudio Women's Health Initiative (WHI) se observó un aumento en el número de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en las mujeres que recibían estrógenos conjugados en comparación con placebo. Estas observaciones son preliminares.

En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del WHI, se observó un aumento del riesgo de eventos coronarios (definidos como infarto de miocardio no fatal y muerte coronaria) en mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo (37 versus 30 por 10.000 mujeres-año). El aumento del riesgo se observó en el primer año y persistió.

En el mismo subestudio del WHI, se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 versus 21 por 10.000 mujeres-año). El aumento del riesgo se observó luego del primer año y persistió.

En mujeres postmenopáusicas con cardiopatía documentada, el tratamiento con 0,625 mg de estrógenos conjugados/2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona por día no demostró beneficio cardiovascular.

En hombres, un gran ensayo clínico prospectivo ha mostrado que altas dosis de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables a las usadas para tratar el cáncer de próstata y de mama, aumentan los riesgos de infarto de miocardio no fatal, embolia pulmonar y tromboflebitis.

**Tromboembolismo venoso:** en el estudio WHI, se observó un aumento de tromboembolismo venoso en las mujeres que recibían estrógenos conjugados en comparación con placebo. Estas observaciones son preliminares.

En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del WHI, se observó una tasa de tromboembolismo venoso 2 veces mayor en las mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo. La tasa de tromboembolismo venoso fue 34 por 10.000 mujeres-año en el grupo de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona, comparada con 16 por 10.000 mujeres-año en el grupo placebo. El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió.

Si es posible, los estrógenos deben ser interrumpidos por lo menos 4 a 6 semanas antes de una cirugía del tipo que se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

### Neoplasias malignas

**Cáncer de endometrio:** el uso de estrógenos sin oposición en mujeres con útero intacto ha sido asociado con cáncer de endometrio. El riesgo informado de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos sin oposición es alrededor de 2 a 12 veces mayor que el de usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayor parte de los estudios no muestran un aumento del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de un año. El máximo riesgo parece asociado con el uso prolongado, con aumentos de 15 a 24 veces con el uso por 5 a 10 años o más, y este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años luego de interrumpir la terapia estrogénica.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que emplean combinaciones de estrógenos/progestágenos es importante. Se deben realizar procedimientos de diagnósticos adecuados, incluso toma de muestras de endometrio cuando esté indicado, con el objeto de excluir un proceso maligno en todos los casos de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente. No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos a dosis equivalentes. La adición de un progestágeno a la terapia estrogénica reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

**Cáncer de mama:** la terapia con estrógenos y estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas ha sido asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mama. En el subestudio de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona del estudio WHI, se observó un aumento del 26 % de cáncer de mama invasivo (38 versus 30 por 10.000 mujeres-año) luego de un promedio de 5,2 años de tratamiento en las mujeres que recibían estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona en comparación con las mujeres que recibían placebo. El aumento del riesgo se hizo evidente después de 4 años de tratamiento. Las mujeres que informaron uso previo durante la postmenopausia de estrógenos o estrógenos/progestágenos tuvieron un riesgo relativo más alto de cáncer de mama asociado con estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona que aquellas que nunca habían usado estas hormonas.

En el estudio WHI no se informó riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres tratadas con estrógenos conjugados solos al cabo de un promedio de 5,2 años de terapia. Estos datos son preliminares.

Los estudios epidemiológicos han informado un riesgo aumentado de cáncer de mama en asociación con el aumento de la duración del tratamiento postmenopáusicos con estrógenos con o sin progestágenos. Esta asociación fue reanalizada con los datos originales de 51 estudios que involucraron varias dosis y tipos de estrógenos, con o sin progestágenos. En el reanálisis, se hizo evidente un aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama luego de alrededor de 5 años de tratamiento continuado, el cual cede luego de interrumpir el tratamiento por 5 años o más. Algunos estudios posteriores han sugerido que el tratamiento postmenopáusicos con estrógenos y progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de mama más que el tratamiento con estrógenos solos.

Una mujer postmenopáusica que requiere estrógenos debe recibir terapia con estrógenos solos y no debe ser expuesta innecesariamente a los progestágenos. Todas las mujeres postmenopáusicas deben realizarse un examen mamario anual por un profesional y autoexaminarse mensualmente. Además, se deben programar mamografías periódicas de acuerdo a la edad y factores de riesgo de la paciente.

### Enfermedad biliar

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad biliar que requiere cirugía en mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos.

### Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede producir hipercalcemia severa en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si ocurre hipercalcemia, se debe interrumpir la administración de la droga y tomar medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio sérico.

### Anormalidades visuales

Por existir riesgo de producirse trombosis de la arteria central de la retina, debería suspenderse la medicación en caso de padecer pérdida parcial o total de la visión, proptosis, diplopía o migraña de instalación súbita. En caso de presentar papiledema o lesiones vasculares de la retina, los estrógenos deberán ser suspendidos permanentemente.

## PRECAUCIONES

### Generales

**Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido una histerectomía.** Los estudios de adición de un progestágeno por 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos o diariamente con los estrógenos en un régimen continuo, han informado una menor incidencia de hiperplasia de endometrio que la que sería inducida por el tratamiento estrogénico solo. La hiperplasia de endometrio puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Hay, sin embargo, posibles riesgos asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un posible aumento del riesgo de cáncer de mama, efectos adversos sobre el metabolismo de las lipoproteínas (por ejemplo: reducción de HDL, aumento de LDL) y deterioro de la tolerancia a la glucosa.

**Presión arterial elevada.** En un número reducido de casos, se han observado incrementos sustanciales de la presión arterial, los cuales se han atribuido a una reacción idiosincrática a los estrógenos. En un gran ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial. Se recomienda monitorear la presión arterial a intervalos regulares cuando se utilicen estrógenos.

**Hipertrigliceridemia.** En pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia estrogénica puede asociarse con elevación de los triglicéridos plasmáticos, que conduzca a pancreatitis u otras complicaciones.

**Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestática.** Si bien la terapia estrogénica administrada tópicamente evita el metabolismo de primer paso hepático, los estrógenos pueden ser escasamente metabolizados en pacientes con deterioro de la función hepática. En pacientes con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe interrumpir la medicación.

**Hipotiroidismo.** La administración de estrógenos lleva a un aumento de los niveles de globulina fijadora de hormonas tiroideas. Las pacientes con función tiroidea normal pueden compensar este aumento produciendo más hormonas tiroideas, manteniendo de esta manera las concentraciones séricas de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libre dentro del rango normal. Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormona tiroidea, que también reciben estrógenos, pueden requerir un aumento de la dosis de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. Estas pacientes deben ser controladas para mantener sus niveles de hormonas tiroideas libres dentro de un rango aceptable.

**Retención de líquidos.** Dado que los estrógenos pueden provocar un cierto grado de retención de líquidos, las pacientes con condiciones que pueden ser afectadas por este factor, como insuficiencia cardíaca o renal, requieren observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

**Hipocalcemia.** Los estrógenos deben ser usados con precaución en pacientes con hipocalcemia severa.

**Cáncer de ovario.** El uso de productos conteniendo sólo estrógenos, particularmente durante 10 o más años, ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. Los datos son insuficientes para determinar si hay un aumento del riesgo con la terapia combinada de estrógenos/progestágenos en mujeres postmenopáusicas.

**Deterioro cognitivo.** La terapia de reemplazo hormonal no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como terapia de reemplazo hormonal.

**Exacerbación de la endometriosis.** La endometriosis puede ser exacerbada por la administración de terapia estrogénica.

Se han informado unos pocos casos de transformación maligna de implantes residuales de endometrio en mujeres tratadas con estrógenos solos luego de la histerectomía. En pacientes que se sabe tienen endometriosis residual posthisterectomía, se debe considerar la adición de un progestágeno.

**Exacerbación de otras condiciones.** Los estrógenos pueden provocar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y deben ser usados con precaución en mujeres con estas condiciones.

**Fotosensibilidad/fotoalergia.** No se ha evaluado el aumento de la sensibilidad a la exposición directa al sol sobre las áreas de aplicación de TRIAL<sup>®</sup> gel.

**Efecto de la aplicación de pantallas solares.** No se han evaluado los efectos de la aplicación simultánea de TRIAL<sup>®</sup> gel y protectores solares.

### Pruebas de laboratorio

La administración de estrógenos debe comenzar a la dosis más baja aprobada para la indicación; y luego, ajustada de acuerdo a la respuesta clínica, en lugar de los niveles séricos de hormonas (por ejemplo: estradiol, FSH).

### Interacciones con pruebas de laboratorio

**a.** Acelera el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de agregación plaquetaria. Aumenta el recuento plaquetario, los factores II, VII, VIII, IX, X, XII, el complejo VII-X y el complejo II-VII-X, la tromboglobulina-beta, los niveles y actividad del fibrinógeno y los niveles y la actividad del plasminógeno. Disminuye los niveles de anti-factor Xa, de antitrombina III y la actividad de la antitrombina III.

**b.** Aumenta los niveles de TBG (globulina transportadora de hormonas tiroideas), lo que lleva a un aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas cuando se las mide a través del yodo unido a proteínas, los niveles de T<sub>4</sub> (por columna o radioinmunoensayo) y los niveles de T<sub>3</sub> por radioinmunoensayo. La captación de T<sub>3</sub> por resinas disminuye, reflejando el aumento de la TBG. Las concentraciones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libres no se alteran. Las pacientes en terapia de reemplazo de hormonas tiroideas pueden requerir mayores dosis de hormonas tiroideas.

**c.** Otras proteínas, como la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) pueden elevarse en el suero, conduciendo a un aumento de los corticosteroides y esteroides sexuales circulantes totales, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre pueden disminuir. Pueden aumentar los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, de alfa-1-antitripsina y de ceruloplasmina.

**d.** Aumento de las concentraciones plasmáticas del colesterol HDL y HDL<sub>2</sub>, reducción de la concentración de colesterol LDL, aumento de los niveles de triglicéridos.

**e.** Deterioro de la tolerancia a la glucosa.

**f.** Reducción de la respuesta a la prueba de metirapona.

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

La administración continua a largo plazo de estrógenos, con o sin progestágenos, en mujeres con o sin útero, ha mostrado un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de mama y cáncer de ovario (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos aumenta la frecuencia de carcinomas de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículos e hígado en ciertas especies animales.

### Embarazo

TRIAL<sup>®</sup> gel no debe ser usado durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

### Lactancia

Se ha demostrado que la administración de estrógenos a mujeres que amamantan reduce la cantidad y la calidad de la leche. Se han encontrado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibían estas drogas. No se debe administrar TRIAL<sup>®</sup> gel a mujeres que amamantan.

### Uso pediátrico

TRIAL<sup>®</sup> gel no está indicado para uso en niños.

### Uso geriátrico

No se han realizado estudios sobre un número suficiente de pacientes geriátricos como para determinar si la respuesta de aquellos por encima de los 65 años de edad difieren en su respuesta de los sujetos más jóvenes.

### Interacciones medicamentosas

Estudios *in vitro* e *in vivo* han puesto en evidencia que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de las drogas estrogénicas. Los inductores del CYP3A4 como *hypericum perforatum*, fenobarbital, primidona, carbamazepina y rifampicina pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, posiblemente causando una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores del CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y dar como resultado efectos colaterales. Los estrógenos disminuyen el efecto de los anticoagulantes orales y pueden aumentar la frecuencia de manifestaciones tóxicas de los anti-depresivos tricíclicos.

## REACCIONES ADVERSAS

**Locales:** puede ocurrir eritema o irritación leve en la zona de aplicación, rash y prurito.

**Generales:** dolor abdominal, síndrome gripal, cefaleas, aumento de peso, mareos, edemas.

**Aparato digestivo:** náuseas, diarrea.

**Sistema nervioso:** nerviosismo, ansiedad, depresión.

**Aparato respiratorio:** sinusitis.

**Aparato urogenital:** mastodinia y tensión mamaria, metrorragia, vaginitis, sangrado vaginal.

Existen efectos adversos que han sido reportados con o sin el uso de terapia asociada con progestágenos:

**Aparato urogenital:** cambios en el patrón de sangrado vaginal, spotting, dismenorrea, vaginitis, cambio en la cantidad de secreción vaginal, cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cambios en el ectopion cervical, cáncer de endometrio, tensión mamaria, galactorrea, cáncer de mama.

**Aparato cardiovascular:** trombosis venosa superficial o profunda, tromboembolismo pulmonar, tromboflebitis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, aumento de la presión arterial.

**Piel:** cloasma o melasma, eritema multiforme, eritema nodoso, hirsutismo, erupción hemorrágica, prurito, rash.

**Aparato gastrointestinal:** náuseas, distensión abdominal, diarrea, dispepsia, constipación, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, aumento del tamaño de hemangiomas hepáticos.

**Oftalmológicos:** trombosis de la arteria central de la retina, intolerancia a las lentes de contacto.

**Sistema nervioso central:** cefalea, migraña, mareos, depresión, corea, nerviosismo, alteraciones de la timia, irritabilidad, exacerbación de epilepsia.

## SOBREDOSIFICACION

No se han informado efectos adversos serios luego de la ingestión aguda de grandes dosis de productos conteniendo estrógenos por niños pequeños. La sobredosis de estrógenos puede provocar náuseas y vómitos, y puede ocurrir sangrado vaginal por privación en la niñas.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

## PRESENTACION

Envases con 80 g de gel y 2 jeringas dosificadoras.

## MANTENEGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de la última revisión: 11.15.